I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
50 mg niraparibbal egyenértékű niraparib-tozilát-monohidrátot és 500 mg abirateron-acetátot (ami 446 mg abirateronnal egyenértékű) tartalmaz filmtablettánként.

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
100 mg niraparibbal egyenértékű niraparib-tozilát-monohidrátot és 500 mg abirateron-acetátot (ami 446 mg abirateronnal egyenértékű) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok
241 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
Sárgásnarancssárga vagy sárgásbarna, ovális filmtabletta (22 mm × 11 mm), egyik oldalán „N 50 A” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala sima.

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
Narancssárga, ovális filmtabletta (22 mm × 11 mm), egyik oldalán „N 100 A” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Akeega prednizonnal vagy prednizolonnal együtt olyan, BRCA 1/2 mutációkkal (csíravonal és/vagy szomatikus) rendelkező, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (*metastatic castration-resistant prostate cancer* – mCRPC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a kemoterápia klinikailag nem javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Akeega plusz prednizon vagy prednizolon kezelést a prosztatarák gyógyszeres kezelésében tapasztalt szakorvosoknak kell elkezdeni és felügyelni.

Az Akeega-kezelés elkezdése előtt a pozitív BRCA státuszt egy validált vizsgálati módszerrel igazolni kell (lásd 5.1 pont).

Adagolás
Az Akeega javasolt kezdő dózisa 200 mg/1000 mg (két 100 mg niraparib/500 mg abirateron-acetát tabletta), napi egyszeri dózisként, amit minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben kell bevenni (lásd alább, „Az alkalmazás módja”). Az 50 mg/500 mg-os tabletta dóziscsökkentésre használható.

A műtéti úton nem kasztrált betegeknél a gonadotropint felszabadító hormon- (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) analóggal végzett gyógyszeres kasztrációt folytatni kell a kezelés alatt.

A prednizon vagy prednizolon adagolása
Az Akeega-t napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A kezelés időtartama
A betegeket a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell kezelni.

Kimaradt dózis
Ha egy, akár Akeega, prednizon vagy prednizolon dózis kimarad, azt még aznap, amilyen hamar csak lehet, be kell venni, és a következő nap vissza kell térni a normális adagolási rendhez. Tilos több tablettát bevenni az elfelejtett dózis pótlására.

Dózismódosítás mellékhatások esetén
Nem hematológiai mellékhatások
Azoknál a betegeknél, akiknél ≥3. fokozatú, nem hematológiai mellékhatások alakulnak ki, a kezelést meg kell szakítani, és megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni (lásd 4.4 pont). Az Akeega-kezelést nem szabad újra elkezdeni, amíg a toxicitási tünetek 1. fokozatúra vagy a kiindulásnak megfelelő szintre nem enyhülnek.

Hematológiai mellékhatások
Azoknál a betegeknél, akiknél ≥3. fokozatú vagy nem tolerálható hematológiai toxicitás alakul ki, az Akeega adagolását inkább fel kell függeszteni, mint abbahagyni, és szupportív kezelést kell mérlegelni. Az Akeega-kezelést végleg abba kell hagyni, ha a hematológiai toxicitás az adagolás felfüggesztésének időszakában 28 napon belül nem tért vissza az elfogadható szintre.

Thrombocytopenia és neutropenia esetén a dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat sorolja fel.

1. táblázat: Dózismódosítási ajánlások thrombocytopenia és neutropenia esetén

1. fokozat	Nincs változás, hetenkénti monitorozás mérlegelendő.
2. fokozat	Legalább hetenkénti monitorozás és az Akeega átmeneti felfüggesztése mérlegelendő 1. fokozatúra vagy a kiindulási értékig történő javulásáig.[1] Az Akeega-kezelés ismételt elkezdése után 28 napig hetenkénti monitorozás javasolt.
≥3. fokozat	Az Akeega adását fel kell függeszteni, és legalább hetenkénti monitorozás szükséges a thrombocyta- és a neutrophilszám 1. fokozatúra vagy a kiindulási értékig történő javulásáig.[1] Ezt követően az Akeega-kezelés ismét elkezdhető, vagy ha indokolt, alkalmazzon **két, alacsonyabb hatáserősségű** tablettát (50 mg/500 mg). A vérkép hetenkénti monitorozása javasolt az adagolás ismételt elkezdését követően 28 napig, vagy a dózist **alacsonyabb hatáserősségű** tablettával kell biztosítani (két, 50 mg/500 mg-os tabletta). Az **alacsonyabb hatáserősségű** tabletta adásának elkezdésekor kérjük, olvassa el alább a „Javasolt monitorozás” című részt a májfunkcióval kapcsolatos további információkért.
Második előfordulás, ≥3. fokozat	Az Akeega adását fel kell függeszteni, és legalább hetenkénti monitorozás szükséges a thrombocyta- és/vagy a neutrophilszám 1. fokozatúra történő javulásáig. A további kezelést **két, alacsonyabb hatáserősségű** tablettával (50 mg/500 mg) kell újrakezdeni. Hetenkénti monitorozás javasolt a kezelés **alacsonyabb hatáserősségű Akeega-val** történő ismételt elkezdését követően, 28 napig. Az **alacsonyabb hatáserősségű** tablettával biztosított dózis (két, 50 mg/500 mg-os tabletta)

	adásának elkezdésekor kérjük, olvassa el alább a „Javasolt monitorozás” című részt a májfunkcióval kapcsolatos további információkért. Ha a beteg már **alacsonyabb hatáserősségű Akeega tablettát (50 mg/500 mg)** kap, mérlegelje a kezelés végleges abbahagyását.
Harmadik előfordulás, ≥3. fokozatú	A kezelést végleg abba kell hagyni.

[1] Az Akeega-kezelés átmeneti felfüggesztése alatt az abirateron-acetát napi dózisának fenntartása érdekében az orvos mérlegelheti és adhatja az abirateron-acetátot és prednizont vagy prednizolont (lásd az abirateron-acetát alkalmazási előírását).

Az Akeega további adagolását csak akkor lehet újra elkezdeni, amikor a toxicitás következtében kialakult thrombocytopenia és neutropenia 1. fokozatúvá javult vagy a kiindulási értékre enyhült. A kezelést az Akeega alacsonyabb, 50 mg/500 mg-os hatáserősségével (2 tabletta) lehet újra elkezdeni. A leggyakoribb mellékhatásokat lásd a 4.8 pontban.

A ≥3. fokozatú anaemia esetén az Akeega adását meg kell szakítani, és szupportív kezelést kell biztosítani, amíg ≤2 fokozatúvá nem enyhül. A klinikai megítélés alapján dóziscsökkentést (két, 50 mg/500 mg-os tabletta) kell mérlegelni, ha az anaemia perzisztál. Anaemia esetén a dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat sorolja fel.

2. táblázat: Dózismódosítási ajánlások anaemia esetén

1. fokozat	Nincs változás, hetenkénti monitorozás mérlegelendő.
2. fokozat	Legalább hetenkénti monitorozás 28 napig, ha a kiindulási anaemia ≤1. fokozatú volt.
≥3. fokozat	Az Akeega-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni[1], és szupportív kezelést kell biztosítani, legalább hetenkénti monitorozás mellett, amíg nem javul ≤2. fokozatúra. A klinikai megítélés alapján dóziscsökkentést [**két, alacsonyabb hatáserősségű tabletta (50 mg/500 mg)**] kell mérlegelni, ha az anaemia perzisztál. Az **alacsonyabb hatáserősségű** tablettával biztosított dózis adásának elkezdésekor kérjük, olvassa el alább a „Javasolt monitorozás” című részt a májfunkcióval kapcsolatos további információkért.
Második előfordulás, ≥3. fokozat	Az Akeega-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, szupportív kezelést kell biztosítani, és legalább hetenként monitorozni kell, amíg nem javul ≤2. fokozatúra. A további kezelést **két, alacsonyabb hatáserősségű tablettával (50 mg/500 mg)** kell újrakezdeni. Hetenkénti monitorozás javasolt a kezelés **alacsonyabb hatáserősségű Akeega-val** történt ismételt elkezdését követően, 28 napig. Az **alacsonyabb hatáserősségű** tablettával biztosított dózis adásának elkezdésekor kérjük, olvassa el alább a „Javasolt monitorozás” című részt a májfunkcióval kapcsolatos további információkért. Ha a beteg már **alacsonyabb hatáserősségű Akeega tablettát (50 mg/500 mg)** kap, mérlegelje a kezelés végleges abbahagyását.
Harmadik előfordulás, ≥3. fokozat	A klinikai megítélés alapján az Akeega-kezelés abbahagyása mérlegelendő.

[1] Az Akeega-kezelés átmeneti felfüggesztése alatt az abirateron-acetát napi dózisának fenntartása érdekében az orvos mérlegelheti és adhatja az abirateron-acetátot és prednizont vagy prednizolont (lásd az abirateron-acetát alkalmazási előírását).

Hepatotoxicitás
Azoknál a betegeknél, akiknél ≥3. fokozatú hepatotoxicitás alakul ki (glutamát-piruvát-transzaminázszint- [GPT] emelkedés vagy glutamát-oxálacetát-transzaminázszint- [GOT] emelkedés a normálérték felső határának [*upper limit of normal* – ULN] ötszöröse fölé), az Akeega-kezelést meg kell szakítani, és a májfunkciót szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Az ismételt kezelésre csak azt követően kerülhet sor, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kezelés előtti értékeire, és a kezelést csökkentett dózissal, egyetlen normál hatáserősségű Akeega tablettával (ami 100 mg niraparibbal/500 mg abirateron-acetáttal egyenértékű) kell újra kezdeni. A kezelés újrakezdése esetén a szérum transzaminázok szintjét három hónapig legalább kéthetente, azt követően havonta monitorozni kell. Ha a hepatotoxicitás a napi 100 mg/500 mg-os (1 tabletta) csökkentett dózis mellett is visszatér, akkor az Akeega-kezelést abba kell hagyni.

Ha a betegeknél az Akeega-kezelés mellett súlyos hepatotoxicitás alakul ki (a GPT vagy a GOT a normálérték felső határának 20-szorosa), akkor a kezelést végleg abba kell hagyni.

Az Akeega-kezelést végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél egyidejűleg a GPT a normálérték felső határának több mint 3-szorosára és az összbilirubin a normálérték felső határának több mint 2-szeresére nő, epeúti elzáródás vagy egyéb olyan ok hiányában, mely felelős lehet az egyidejű emelkedésért (lásd 4.4 pont).

Javasolt monitorozás
A hematológiai paraméterek bármelyikében bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében teljes vérkép vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt, az első hónapban hetente, a következő két hónapban kéthetente, amit havonkénti monitorozás követ az első évben, majd a kezelés hátralévő részében kéthavonként (lásd 4.4 pont).

Meg kell mérni a szérumtranszaminázok és az összbilirubin szintjét a kezelés elkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd azt követően az első évben havonta, és ezután a kezelés időtartama alatt minden második hónapban. Amikor az adagolás megszakítása után az alacsonyabb hatáserősségű tablettával biztosított dózis (két tabletta) adását megkezdik, a májfunkciót hat héten keresztül kéthetente ellenőrizni kell a megnövekedett abirateron-expozíció kockázata miatt (lásd 5.2 pont), a rendszeres monitorozás folytatása előtt. A szérumkáliumszintet havonta kell monitorozni az első évben, majd ezután a kezelés időtartama alatt minden második hónapban (lásd 4.4 pont).

A vérnyomást az első két hónapban hetente, az első évben havonta, majd ezután a kezelés időtartama alatt minden második hónapban ellenőrizni kell.

A már korábban is hypokalaemiában szenvedő betegeknél vagy azoknál, akiknél a hypokalaemia az Akeega-kezelés alatt alakul ki, a beteg káliumszintjének ≥4,0 mM-on történő tartása mérlegelendő.

<u>Különleges betegcsoportok</u>
Idősek
Idős betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
A már korábban is enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Nincsenek adatok az Akeega többszöri dózisának klinikai biztonságosságára és hatásosságára vonatkozólag, ha azt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegeknek adják. Nem határozható meg, milyen mértékű dózismódosítás szükséges. Az Akeega alkalmazását körültekintően kell mérlegelni a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés előnyének egyértelműen meg kell haladnia a lehetséges kockázatot (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Akeega a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges, bár közepesen súlyos vesekárosodás esetén – a megnövekedett niraparib-expozíció lehetősége miatt – a biztonságosságot befolyásoló események szoros monitorozása szükséges. A súlyos vesekárosodásban vagy a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek az Akeega alkalmazásával kapcsolatos adatok; az Akeega súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak akkor alkalmazható, ha a kezelés előnye meghaladja a potenciális kockázatot, és a betegnél gondosan monitorozni kell a vesefunkciót és a nemkívánatos eseményeket (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Az Akeega-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja
Az Akeega szájon át alkalmazandó.
A tablettákat egyszeri dózisként kell bevenni, naponta egyszer. Az Akeega-t éhgyomorra kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt, vagy 2 órával azt követően (lásd 5.2 pont). Az optimális felszívódás érdekében az Akeega tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni, azokat tilos széttörni, összezúzni vagy összerágni.

Óvintézkedések a készítmény kezelése vagy alkalmazása előtt
Terhes vagy fogamzóképes nőknek kesztyűt kell viselniük, ha a tablettához érnek (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás [Child–Pugh C stádium (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)].

Az Akeega plusz prednizon vagy prednizolon ellenjavallt Ra-223-kezeléssel kombinációban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai mellékhatások
Az Akeega-val kezelt betegeknél hematológiai mellékhatásokról (thrombocytopenia, anaemia és neutropenia) számoltak be (lásd 4.2 pont).

A kezelés ideje alatt a hematológiai paraméterek bármelyikében bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében teljes vérképvizsgálatot javasolt végezni az első hónapban hetente, a következő két hónapban kéthetente, amit havonkénti monitorozás követ az első évben, majd a kezelés hátralévő részében kéthavonként (lásd 4.2 pont).

Az egyéni laboratóriumi értékek alapján a második hónapban is indokolt lehet a hetenkénti monitorozás.

Ha egy betegnél súlyos, tartós hematológiai toxicitás alakul ki, beleértve a pancytopeniát is, ami a kezelés felfüggesztése után 28 napon belül nem rendeződik, az Akeega adását végleg abba kell hagyni.

A thrombocytopenia kockázata miatt az Akeega-t szedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni más, olyan gyógyszereket, amelyekről ismert, hogy csökkentik a vérlemezkeszámot (lásd 4.8 pont).

Amikor a haematológiai mellékhatások következtében az adagolás-megszakítást követően az alacsonyabb hatáserősségű tablettával biztosított dózis (két tabletta) adását megkezdik, a májfunkciót

hat héten keresztül kéthetente ellenőrizni kell a megnövekedett abirateron-expozíció kockázata miatt (lásd 5.2 pont), a rendszeres monitorozás folytatása előtt (lásd 4.2 pont).

Hypertensio
Az Akeega hypertensiót okozhat, ezért a már meglévő magas vérnyomást az Akeega-kezelés elkezdése előtt megfelelően be kell állítani. A vérnyomást legalább hetente kell monitorozni két hónapig, ezt követően havonta ellenőrizni kell az első évben, majd ezt követően az Akeega-kezelés alatt minden második hónapban.

Hypokalaemia, folyadékretenció és cardiovascularis mellékhatások a mineralokortikoid túlsúly miatt
Az Akeega a CYP17-gátlás (lásd 5.1 pont) miatt kialakuló emelkedett mineralokortikoid-szintek következtében hypokalaemiát és folyadékretenciót (lásd 4.8 pont) eredményezhet. Kortikoszteroid egyidejű alkalmazása szupprimálja az adrenocorticotrop hormon (ACTH) serkentést, ami ezen mellékhatások előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkenését eredményezi. Elővigyázatosság szükséges azon betegek kezelésekor, akiknek az alapbetegségeit ronthatja a hypokalaemia (pl. azokét, akik szívglikozidokat kapnak) vagy a folyadékretenció (pl. azokét, akiknek szívelégtelenségük, súlyos vagy instabil angina pectorisuk, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctusuk vagy ventricularis arrhythmiájuk van, vagy azokét, akiknek súlyos vesekárosodásuk van). Azoknál a betegeknél, akiknél az Akeega-kezeléssel összefüggésben hypokalaemiát észleltek, QT-megnyúlást figyeltek meg. A hypokalaemiát és a folyadékretenciót korrigálni és ellenőrizni kell.

A pangásos szívelégtelenség jelentős kockázatával bíró betegek (pl. akiknek a kórelőzményében szívelégtelenség vagy olyan cardialis események szerepelnek, mint például az ischaemiás szívbetegség) kezelése előtt a szívelégtelenséget kezelni, és a cardialis funkciót optimalizálni kell. A folyadékretenciót (testtömeg-növekedés, perifériás oedema) és a pangásos szívelégtelenség okozta egyéb jeleket és tüneteket három hónapig kéthetente, majd azt követően havonta monitorozni, és a rendellenességeket korrigálni kell. Az Akeega-t óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisben cardiovascularis betegség szerepel.

Az Akeega-t kapó betegeknél a cardialis kockázati tényezők (köztük a hypertonia, dyslipidaemia és diabetes) kezelését optimalizálni, a szívbetegségre utaló jeleket és tüneteket pedig monitorozni kell.

Az abirateron-acetát, az Akeega egyik összetevője növeli a mineralokortikoid-szinteket, és cardiovascularis események kockázatát hordozza. A mineralokortikoid túlsúly hypertensiót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat. Korábbi androgén-deprivációs kezelés (*androgen deprivation therapy* – ADT), valamint az előrehaladott életkor további kockázatai a cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak. A MAGNITUDE vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegségük volt, mint például a myocardialis infarctus, artériás és vénás thromboticus események az előző hat hónapban, súlyos vagy instabil angina vagy NYHA II.-IV. stádiumú szívelégtelenség, vagy ha a szív ejekciós frakciója <50%. Azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében szívelégtelenség szerepel, klinikailag optimális állapotba kell hozni, és el kell kezdeni a tünetek megfelelő kezelését. Ha a cardialis funkció klinikailag jelentős mértékben csökken, mérlegelni kell az Akeega abbahagyását.

Fertőzések
A MAGNITUDE vizsgálatban súlyos fertőzések, köztük végzetes kimenetelű COVID-19-fertőzések gyakrabban fordultak elő az Akeega-val kezelt betegeknél. A betegeket monitorozni kell, figyelve a fertőzésre utaló jelekre és tünetekre. Súlyos fertőzések neutropenia és/vagy leukopenia hiányában is előfordulhatnak.

Pulmonalis embolia (PE)
A MAGNITUDE vizsgálatban az Akeega-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal számoltak be PE eseteiről, mint a kontrollcsoportban. Azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnézisében PE vagy vénás thrombosis szerepel, nagyobb lehet a további előfordulás kockázata. A betegeket monitorozni kell, figyelve a PE klinikai jeleire és tüneteire. Ha a PE klinikai jellegzetességei jelentkeznek, a betegeket azonnal ki kell vizsgálni, amit megfelelő kezelésnek kell követnie.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)
A PRES egy ritka, reverzibilis neurológiai kórkép, ami gyorsan kifejlődő tünetekkel jelentkezhet, beleértve a görcsrohamokat, a fejfájást, a megváltozott mentális státuszt, a látászavart vagy a corticalis vakságot, hypertensióval kísérve vagy a nélkül. A PRES diagnózisának megerősítéséhez szükséges az agy képalkotó vizsgálata, lehetőség szerint mágneses rezonancia vizsgálat (*magnetic resonance imaging* – MRI).

A 300 mg niraparibot (az Akeega egyik összetevője) monoterápiaként kapó ovarium carcinomás populációnál PRES-ről számoltak be. A MAGNITUDE vizsgálatban a 200 mg niraparibbal kezelt prosztatarákos betegeknél PRES esetekről nem számoltak be.

PRES esetén az Akeega-kezelést végleg abba kell hagyni, és megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni.

Hepatotoxicitás és májkárosodás
A hepatotoxicitást fontos azonosított kockázatként ismerték fel az abirateron-acetát, az Akeega egyik összetevője esetén. Az abirateron-acetát hepatotoxicitásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket (NCI besorolás) és a Child–Turcotte–Pugh B és C stádiumú betegeket kizárták az Akeega kombinációs vizsgálatokból.

A MAGNITUDE vizsgálatban és az összes kombinációs klinikai vizsgálatban a hepatotoxicitás kockázatát csökkentette azoknak a betegeknek a kizárása, akiknek a vizsgálat megkezdésekor hepatitisük vagy a májfunkciós vizsgálatokban jelentős eltérésük volt (szérum összbilirubin a normálérték felső határának >1,5-szerese vagy a direkt bilirubin a normálérték felső határának >1-szerese és a GOT vagy GPT a normálérték felső határának >3-szorosa volt).

A májenzimek szintjének kifejezett emelkedése a kezelés felfüggesztéséhez vagy abbahagyásához vezetett a klinikai vizsgálatokban, noha ez nem volt gyakori (lásd 4.8 pont). A szérumtranszamináz- és összbilirubinszintet a kezelés elkezdése előtt, majd a kezelés első három hónapjában kéthetente, azt követően az első évben havonta, majd mindaddig, amíg a kezelés tart, kéthavonta meg kell mérni. Amikor az adagolás megszakítását követően az alacsonyabb hatáserősségű tablettával (két tabletta) kezdik a dózis adását, a májfunkciót hat héten keresztül kéthetente ellenőrizni kell a megnövekedett abirateron-expozíció kockázata miatt (lásd 5.2 pont), a rendszeres monitorozás folytatása előtt. Ha hepatotoxicitásra utaló klinikai tünetek vagy jelek alakulnak ki, a szérum transzaminázok szintjét azonnal meg kell mérni. Az Akeega-val kezelt betegeknél az emelkedett transzaminázszint kialakulására a terápia azonnali megszakításával kell reagálni. Ha a GPT vagy a GOT bármikor a normálérték felső határának ötszöröse fölé emelkedik, az Akeega-kezelést meg kell szakítani, és a májfunkciót szorosan monitorozni kell. Az alacsonyabb dózisszinten elkezdett ismételt kezelésre csak azt követően kerülhet sor, hogy a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kezelés előtti értékeire (lásd 4.2 pont).

A kezelést végleg abba kell hagyni az olyan betegeknél, akiknél a GPT- vagy a GOT-szint a normálérték felső határának >20-szorosára emelkedik. A kezelést végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél egyidejűleg a GPT-szint a normálérték felső határának >3-szorosára és az összbilirubinszint a normálérték felső határának >2-szeresére nő epeúti elzáródás vagy egyéb olyan ok hiányában, mely felelős lehet az egyidejű emelkedésért.

Ha a betegeknél a kezelés mellett bármikor súlyos hepatotoxicitás alakul ki (a GPT- vagy a GOT-szint a normálérték felső határának 20-szorosa), akkor az Akeega-kezelést végleg abba kell hagyni.

Azokat a betegeket, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitise volt, kizárták a klinikai vizsgálatokból, ennek következtében nincsenek olyan adatok, melyek alátámasztanák az Akeega alkalmazását ebben a populációban.

Kimutatták, hogy a közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh B stádium vagy bármilyen GOT- és összbilirubinszint nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa) növeli az abirateron és a niraparib szisztémás expozícióját (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok az Akeega többszöri dózisának

klinikai biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan, ha azt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adják. Az Akeega alkalmazását körültekintően kell mérlegelni a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés előnyének egyértelműen meg kell haladnia a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az Akeega nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Hypoglykaemia
Hypoglykaemia eseteiről számoltak be, amikor az abirateron-acetátot (az Akeega egyik összetevője) plusz prednizon vagy prednizolont olyan betegeknek adták, akiknek már meglévő diabetesük volt és pioglitazont vagy repaglinidet kaptak (a CYP2C8 által metabolizálódnak) (lásd 4.5 pont). Ezért a vércukorszintet ellenőrizni kell a diabetesben szenvedő betegeknél.

Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukaemia (MDS/AML)
Az ovarium carcinomában végzett vizsgálatokban 300 mg niraparibot (az Akeega egyik összetevője) kapott betegek között MDS/AML-ről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be.

A MAGNITUDE vizsgálatban nem figyeltek meg MDS/AML eseteket a 200 mg niraparibbal és 1000 mg abirateron-acetáttal plusz prednizonnal vagy prednizolonnal kezelt betegeknél.

Feltételezett MDS/AML vagy olyan tartós hematológiai toxicitások esetén, melyek nem szűnnek meg a kezelés felfüggesztése vagy a dózis csökkentése mellett, a beteget további kivizsgálásra hematológushoz kell irányítani. Ha az MDS és/vagy az AML megerősítésre kerül, akkor az Akeega-kezelést végleg abba kell hagyni, és a beteget megfelelő módon kezelni kell.

Kortikoszteroid megvonás és a stressz szituációk lefedése
Elővigyázatosság javasolt és az adrenokortikális elégtelenség monitorozása szükséges, ha a betegektől megvonásra kerül a prednizon vagy a prednizolon. Ha az Akeega-t a kortikoszteroidok megvonása után is folytatják, akkor a betegeket monitorozni kell, figyelve a mineralokortikoid túlsúly okozta tünetekre (az információt lásd fent).

Azoknál a prednizont vagy prednizolont kapó betegeknél, akik szokatlan stressznek vannak kitéve, nagyobb dózisú kortikoszteroid adása lehet indikált a stresszes szituáció előtt, alatt és után.

Csontsűrűség
A metasztatizáló, előrehaladott prosztatarákban szenvedő férfiaknál csökkent csontsűrűség fordulhat elő. Az abirateron-acetát (az Akeega egyik összetevője) glukokortikoiddal kombinációban történő alkalmazása fokozhatja ezt a hatást.

Fokozott töréshajlam és mortalitás Rádium (Ra) 223-dikloriddal kombinációban
Az Akeega-kezelés plusz prednizon vagy prednizolon Ra-223-kezeléssel kombinálva ellenjavallt (lásd 4.3 pont) a csonttörések fokozott kockázata, valamint a tünetmentes vagy enyhe tünetekkel járó prosztatarákos betegek emelkedett mortalitási tendenciája miatt, amint azt az abirateron-acetáttal, az Akeega egyik összetevőjével végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelték.

Javasolt, hogy a rákövetkező Ra-223-kezelést a prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált Akeega utolsó adása után még legalább öt napig ne kezdjék el.

Hyperglykaemia
A glukokortikoidok alkalmazása növelheti a hyperglykaemiát, ezért a diabeteses betegeknél gyakran kell mérni a vércukorszintet.

A vázizomzatra gyakorolt hatások
Myopathiás és rhabdomyolysises eseteket nem észleltek az Akeega-val kezelt betegeknél. Az abirateron-acetát- (az Akeega egyik összetevője) monoterápiával végzett vizsgálatokban a legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában alakult ki, és az abirateron-acetát megvonása után rendeződött. Az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyekről ismert, hogy myopathiával/rhabdomyolysissel járnak, elővigyázatosság javasolt.

Kölcsönhatás más gyógyszerekkel
A csökkent abirateron-expozíció kockázata miatt a kezelés alatt az erős CYP3A4-induktorok kerülendők, kivéve, ha nincs más terápiás alternatíva (lásd 4.5 pont).

Laktóz és nátrium
Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások
Az Akeega alkalmazásával kapcsolatban nem végeztek a gyógyszerkölcsönhatásokat értékelő klinikai vizsgálatot. Azok a kölcsönhatások, amelyeket az Akeega egyes összetevőivel (niraparib vagy abirateron-acetát) végzett vizsgálatokban azonosítottak, meghatározzák azokat az interakciókat, melyek előfordulhatnak az Akeega alkalmazása mellett.

Más gyógyszerek niraparibra vagy abirateron-acetátra gyakorolt hatása
CYP3A4-induktorok és -inhibitorok
Az abirateron egy CYP3A4-szubsztrát. Egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban, ahol az erős CYP3A4-induktor rifampicin napi 600 mg-os dózisával 6 napig előzetesen kezelték a résztvevőket, amit az abirateron-acetát egyszeri, 1000 mg-os dózisa követett, az abirateron átlagos plazma AUC_{∞}-értéke 55%-kal csökkent. Az Akeega-kezelés alatt az erős CYP3A4-induktorokat (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) kerülni kell, kivéve, ha nincs más terápiás alternatíva (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett, különálló klinikai vizsgálatban egy erős CYP3A4-inhibitor, a ketokonazol egyidejű adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az abirateron farmakokinetikai tulajdonságaira.

A niraparib vagy abirateron-acetát más gyógyszerekre gyakorolt hatásai
CYP2D6-szubsztrátok
Az abirateron egy CYP2D6-inhibitor. Egy klinikai vizsgálatban, ami az abirateron-acetát plusz prednizonnak (AAP) a CYP2D6-szubsztrát dextrometorfán egyetlen dózisára gyakorolt hatásának meghatározására irányult, a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresére növekedett. A dextrorfánnak, a dextrometorfán aktív metabolitjának AUC_{24}-értéke megközelítőleg 33%-kal növekedett. Mérlegelni kell a CYP2D6 által metabolizált, szűk terápiás indexű gyógyszerek dózisának csökkentését. A CYP2D6 által metabolizált gyógyszerekre példa a metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol.

CYP2C8-szubsztrátok
Az abirateron egy CYP2C8-inhibitor. Egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban a CYP2C8-szubsztrát pioglitazon AUC-je 46%-kal növekedett, és a pioglitazon aktív metabolitjai, az M-III és M-IV AUC-je egyaránt 10%-kal csökkent, amikor a pioglitazont egyetlen, 1000 mg abirateron-acetát dózissal adták együtt. Az abirateron-acetát összetevő miatt a betegeket monitorozni kell, figyelve a szűk terápiás indexű CYP2C8-szubsztráttal összefüggő toxicitásra utaló jelekre, ha azt Akeega-val egyidejűleg alkalmazzák. A CYP2D8 által metabolizált gyógyszerekre példa a pioglitazon és a repaglinid (lásd 4.4 pont).

Farmakodinámiás kölcsönhatások
Az Akeega-t vakcinákkal vagy immunszuppresszív szerekkel együtt nem vizsgálták.

A citotoxikus gyógyszerekkel kombinált niraparibra vonatkozó adatok mennyisége korlátozott. Elővigyázatosság szükséges, ha az Akeega-t élő vagy élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinákkal, immunszuppresszív szerekkel vagy egyéb, citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

Alkalmazása a QT-távolságot ismerten megnyújtó készítményekkel
Mivel az androgén-deprivációs kezelés megnyújthatja a QT-távolságot, elővigyázatosság javasolt, amikor az Akeega-t egyidejűleg alkalmazzák olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek képesek *torsades de pointes*-t indukálni, úgymint az IA osztályba tartozó (pl. kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba tartozó (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) antiarrhythmiás gyógyszerek, a metadon, a moxifloxacin, az antipszichotikumok, stb.

Alkalmazása spironolaktonnal
A spironolakton az androgénreceptorhoz kötődik, és növelheti a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjét. Az Akeega-val történő alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében
Nem ismert, hogy az Akeega összetevői vagy azok metabolitjai jelen vannak-e az ondófolyadékban.

A kezelés alatt és négy hónapig az Akeega utolsó adagja után:
- óvszer használata szükséges, ha a beteg egy terhes nővel folytat nemi életet.
- ha a beteg egy fogamzóképes nővel él nemi életet, akkor az óvszer mellett egy másik, hatásos fogamzásgátló módszer is szükséges.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Terhesség
Az Akeega nők kezelésére nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Az Akeega terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az Akeega mindkét összetevőjének hatásmechanizmusa, valamint az abirateron-acetáttal végzett állatkísérletek eredményei alapján potenciálisan magzati károsodást okoz. A niraparibbal állatokon nem végeztek fejlődési és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

Szoptatás
Az Akeega nők kezelésére nem alkalmazható.

Termékenység
Az Akeega alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok. Állatkísérletekben a hím fertilitás csökkent a niraparib vagy az abirateron-acetát mellett, de a kezelés abbahagyása után ezek a hatások reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Akeega közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Akeega-t szedő betegek gyengeséget, fáradtságot, szédülést vagy koncentrálási nehézséget tapasztalhatnak. A betegeknek elővigyázatosnak kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az Akeega általános biztonságossági profilja egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatból, a MAGNITUDE 1. kohorszból származó adatokon alapul (N=212). A bármilyen fokozatú, leggyakoribb mellékhatások, melyek 10%-os gyakorisággal fordultak elő a

niraparib plusz AAP-karon, az anaemia (52,4%), a hypertensio (34,0%), a székrekedés (34,0%), a fáradtság (31,1%), a hányinger (25,0%), a thrombocytopenia (24,1%), a dyspnoe (18,9%), az arthralgia (18,4%), a hátfájás (17,9%), az asthenia (17,0%), a neutropenia (16,0%), a csökkent étvágy (15,6%), a hypokalaemia (15,6%), a hányás (15,1%), a szédülés (13,2%), a hasi fájdalom (12,7%), a hyperglykaemia (12,7%), az emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben (11,8%), a testtömegcsökkenés (11,8%), az insomnia (11,3%), a leukopenia (10,8%), a lymphopenia (10,8%), az emelkedett kreatininszint a vérben (10,4%) és a húgyúti fertőzés (10,4%) voltak. A leggyakrabban megfigyelt, 3-4. fokozatú mellékhatások az anaemia (30,7%), a hypertensio (16,5%), a thrombocytopenia (8,5%), a neutropenia (6,6%), az emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben (5,7%) és a hypokalaemia (5,7%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt mellékhatások az alábbiakban, gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nagyon gyakori	húgyúti fertőzés
	gyakori	pneumonia, bronchitis, nasopharyngitis
	nem gyakori	urosepsis, conjunctivitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia
	nem ismert	pancytopenia[7]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem ismert	túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiát is)[7]
Endokrin betegségek és tünetek	nem ismert	mellékvesekéreg-elégtelenség[9]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	csökkent étvágy, hypokalaemia, hyperglykaemia
	gyakori	hypertriglyceridaemia
Pszichiátriai kórképek	nagyon gyakori	insomnia
	gyakori	depresszió, szorongás
	nem gyakori	zavart állapot
	nem ismert	kognitív funkciók károsodása[8]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	szédülés
	gyakori	fejfájás, kognitív zavar
	nem gyakori	dysgeusia
	nem ismert	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)[7]
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori	tachycardia, palpitatio, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség[1], myocardialis infarctus, angina pectoris[2]
	nem gyakori	QT-megnyúlás
Érbetegségek és tünetek	nagyon gyakori	hypertensio
	nem ismert	hypertensiv crisis[7]

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	dyspnoe
	gyakori	köhögés, pulmonalis embolia, pneumonitis
	nem gyakori	epistaxis
	nem ismert	allergiás alveolitis[9]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	székrekedés, hányinger, hányás, hasi fájdalom[3]
	gyakori	dyspepsia, hasmenés, hasi distensio, stomatitis, szájszárazság
	nem gyakori	nyálkahártyagyulladás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	májelégtelenség[4]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés[5]
	nem gyakori	fotoszenzitivitás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	hátfájás, arthralgia
	gyakori	myalgia
	nem ismert	myopathia[9], rhabdomyolysis[9]
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori	haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	fáradtság, gyengeség
	gyakori	perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	nagyon gyakori	emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben, testtömegcsökkenés, emelkedett kreatininszint a vérben
	gyakori	emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint
	nem gyakori	emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gyakori	törések[6]

1 Beleértve a pangásos szívelégtelenséget, cor pulmonalét, balkamra dysfunctiót is.
2 Beleértve a koszorúér-betegséget, acut coronaria szindrómát is.
3 Beleértve a gyomortáji fájdalmat, alhasi fájdalmat is.
4 Beleértve a hepaticus cytolysist, hepatotoxicitást, májelégtelenséget is.
5 Beleértve a bőrkiütést, erythemát, dermatitist, maculo-papulosus bőrkiütést, viszkető bőrkiütést is.
6 Beleértve az osteoporosist és az osteoporosissal összefüggő csonttöréseket is.
7 Az Akeega mellett nem észlelték. A forgalombahozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján számoltak be róla a niraparib-monoterápia mellett.
8 Az Akeega mellett nem észlelték. A niraparib-monoterápia mellett számoltak be róla.
9 Az Akeega mellett nem észlelték. A forgalombahozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján számoltak be róla az abirateron-monoterápia mellett.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai toxicitások

A leggyakoribb mellékhatások, a hematológiai toxicitások (anaemia, thrombocytopenia és neutropenia), beleértve a laboratóriumi eredményeket is, a niraparibnak (az Akeega egyik összetevője) tulajdoníthatók. Ezek a toxicitások rendszerint a kezelés első három hónapjában fordultak elő, és az előfordulási gyakoriságuk az idő múlásával csökkent.

A MAGNITUDE vizsgálatban és más, az Akeega-val végzett vizsgálatokban az alábbi hematológiai paraméterek voltak a beválogatási kritériumok: abszolút neutrophilszám (*absolute neutrophil count* – ANC) ≥1500 sejt/µl, thrombocytaszám ≥100 000 sejt/µl és haemoglobin ≥9 g/dl. A hematológiai mellékhatásokat laboratóriumi monitorozással és dózismódosítással kezelték (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Anaemia
Az anaemia volt a leggyakoribb mellékhatás (52,4%) és a leggyakrabban megfigyelt 3.-4. fokozatú esemény (30,7%) a MAGNITUDE vizsgálatban. Az anaemia a terápia korai időszakában jelentkezett (a megjelenésig eltelt medián időtartam 64 nap). A MAGNITUDE vizsgálatban az adagolás felfüggesztése a betegek 24,1%-ánál, a dózis csökkentése a 13,7%-ánál fordult elő. A betegek 27%-a kapott legalább egy, az anaemiával összefüggő vörösvértest-transzfúziót. Az anaemia a betegek viszonylag kis számánál vezetett a kezelés végleges abbahagyásához (2,8%).

Thrombocytopenia
A MAGNITUDE vizsgálatban a kezelt betegek 24,1%-ánál számoltak be thrombocytopeniáról, miközben a betegek 8,5%-ánál észleltek 3.-4. fokozatú thrombocytopeniát. Az első dózistól az első megjelenésig eltelt medián időtartam 71 nap volt. A MAGNITUDE vizsgálatban a thrombocytopeniát a dózis módosításával (felfüggesztés 11,3% és csökkentés 2,8%) és thrombocyta transzfúzióval (3,8%) kezelték, ahol arra szükség volt (lásd 4.2 pont). A kezelés végleges abbahagyása a betegek 0,5%-ánál fordult elő. A MAGNITUDE vizsgálatban a betegek 1,9%-ánál észleltek nem életveszélyes vérzéses eseményt.

Neutropenia
A MAGNITUDE vizsgálatban a betegek 16,0%-ánál észleltek neutropeniát, és 3.-4. fokozatú neutropeniáról a betegek 6,6%-ánál számoltak be. Az első dózistól az első neutropeniáról szóló jelentésig eltelt medián időtartam 65 nap volt. A neutropenia a betegek 6,6%-ánál vezetett a kezelés megszakításához, és 1,4%-ánál a dózis csökkentéséhez. Neutropenia miatt nem kellett a kezelést végleg abbahagyni. A MAGNITUDE vizsgálatban a betegek 0,9%-ánál észleltek egyidejűleg fertőzést.

Hypertensio
A hypertensio az Akeega mindkét összetevőjének mellékhatása, és a nem beállított hypertoniás betegeket (szisztolés vérnyomás tartósan ≥160 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomás tartósan ≥100 Hgmm) kizárták az összes kombinációs vizsgálatból. Hypertensióról a betegek 34%-ánál számoltak be, akik közül 16,5%-nál volt ez ≥3. fokozatú. A hypertensio megjelenéséig eltelt medián időtartam 60,5 nap volt. Az emelkedett vérnyomást kiegészítő gyógyszerekkel kezelték.

A betegek vérnyomását az Akeega-kezelés elkezdése előtt be kell állítani, és azt monitorozni kell a kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Cardialis események
A MAGNITUDE vizsgálatban a kezelés következtében kialakult szívbetegség (minden fokozat), mint nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága mindkét karon hasonló volt, kivéve az arrhythmia kategóriát, ahol a nemkívánatos eseményeket a betegek 13,2%-ánál figyelték meg a niraparib plusz AAP-karon, és a betegek 7,6%-ánál a placebo plusz AAP-karon (lásd 4.4 pont). Az arrhythmiák magasabb gyakorisága nagyrészt a palpitatiók, tachycardiák és pitvari arrhythmiák alacsony fokozatú eseményeinek következménye volt.

Az arrhythmia események megjelenésig eltelt medián időtartam 81 nap volt a niraparib plusz AAP-karon, és 262 nap volt a placebo plusz AAP-karon. Az arrhythmia események rendeződtek a betegek 64,3%-ánál a niraparib plusz AAP-karon, és a betegek 62,5%-ánál a placebo plusz AAP-karon.

A szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakorisága 2,8% volt a niraparib plusz AAP-karon, illetve 1,9% volt a placebo plusz AAP-karon. A szívelégtelenség, mint különös érdeklődésre számot tartó nemkívánatos esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 312 nap volt a niraparib plusz AAP-karon, és 83 nap volt a placebo plusz AAP-karon. A szívelégtelenség események rendeződtek a betegek 16,7%-ánál a niraparib plusz AAP-karon, és a betegek 25%-ánál a placebo plusz AAP-karon.

Az ischaemiás szívbetegség csoportosított szakkifejezés (beleértve az angina pectoris, akut myocardialis infarctus, akut coronaria szindróma, instabil angina és koszorúér arteriosclerosis preferált

szakkifejezéseket is) a niraparib plusz AAP-kar 5,2%-ánál, míg a placebo plusz AAP-kar 4,7%-ánál fordult elő. Az ischaemiás szívbetegség, mint különös érdeklődésre számot tartó nemkívánatos esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 684 nap volt a niraparib plusz AAP-karon, és 296 nap volt a placebo plusz AAP-karon. Az ischaemiás szívbetegség események a niraparib plusz AAP-karon a betegek 81,8%-ánál, és a placebo plusz AAP-karon a betegek 80%-ánál megszűntek.

Hepatotoxicitás
A hepatotoxicitás teljes előfordulási gyakorisága a MAGNITUDE vizsgálatban hasonló volt a niraparib plusz AAP- (14,2%) és a placebo plusz AAP-karon (12,8%) (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ezeknek az eseményeknek a többsége alacsony fokozatú transzaminázszint emelkedés volt. Harmadik fokozatú események a betegek 1,4%-ánál fordultak elő a niraparib plusz AAP-karon, és 4. fokozatú esemény mindössze egyetlen betegnél (0,5%) fordult elő. A súlyos nemkívánatos események előfordulási gyakorisága szintén 1,4% volt. A hepatotoxicitás megjelenéséig eltelt medián időtartam a MAGNITUDE vizsgálatban 43 nap volt. A hepatotoxicitást az adagolás felfüggesztésével kezelték a betegek 1,9%-ánál, és a dózis csökkentésével a betegek 0,9%-ánál. A MAGNITUDE vizsgálatban a betegek 0,9%-a hagyta abba a kezelést hepatotoxicitás miatt.

Gyermekek és serdülők
Gyermekek és serdülők körében nem végeztek vizsgálatokat az Akeega-val.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Akeega túladagolása esetén nincs specifikus kezelés. Túladagolás esetén az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell tenniük, és a betegeknek tüneti kezelést kell adniuk, beleértve az arrhythmiák, a hypokalaemia és a folyadékretenció okozta jelek és tünetek monitorozását is. A májfunkciót is értékelni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XK52

Hatásmechanizmus
Az Akeega egy niraparibot és abirateron-acetátot (az abirateron egy prodrugja) tartalmazó kombinációs készítmény, ahol az előbbi a poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) inhibitora, az utóbbi egy CYP17-inhibitor, ami két onkogén dependenciát céloz a HRR génmutációkkal rendelkező, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákos betegeknél.

Niraparib
A niraparib a poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimek, a PARP-1 és a PARP-2 inhibitora, amelyek szerepet játszanak a DNS-javító mechanizmusban. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a niraparib-indukálta citotoxicitás kiterjedhet a PARP enzimatikus aktivitás gátlására és a PARP-DNS komplexek fokozott képződésére, ami DNS-károsodást és sejthalált eredményez.

Abirateron-acetát
Az abirateron-acetát *in vivo* abirateronná alakul, ami egy androgén bioszintézis inhibitor. Specifikusan, az abirateron szelektíven gátolja a 17α-hidroxiláz/C17,20-liáz (CYP17) enzimet. Ez az enzim a testicularis, mellékvese és prosztatadaganatok szöveteiben expresszálódik, és a bennük zajló

androgén bioszintézishez szükséges. A CYP17 katalizálja a pregnenolon és progeszteron 17α-hidroxilációval és a C17,20 kötés hasításával történő, sorrendben tesztoszteron prekurzorokká, dehidroepiandroszteronná és androszténdionná történő átalakulását. A CYP17 gátlása a mellékvesék általi, emelkedett mineralokortikoid-termelődést eredményez (lásd 4.4 pont).

Az androgén-szenzitív prosztata carcinoma reagál arra a kezelésre, ami csökkenti az androgénszintet. Az androgén-deprivációs kezelések, mint például a luteinizáló hormont felszabadító hormon- (*luteinising hormone releasing hormone* – LHRH) analógokkal történő terápia vagy az orchidectomia csökkentik az androgén termelődését a herékben, de nem befolyásolják a mellékvesékben vagy a daganatban zajló androgéntermelődést. Az abirateron-kezelés nem kimutatható szintre csökkenti a szérum tesztoszteronszintet (kereskedelmi forgalomban kapható teszteket alkalmazva), ha LHRH-analógokkal adják (vagy orchidectomia mellé).

Farmakodinámiás hatások

Abirateron-acetát

Az abirateron alacsonyabb szintre csökkenti a szérum tesztoszteron- és egyéb androgének szintjét, mint amit az önmagában adott LHRH-analógok alkalmazásával vagy orchidectomiával értek el. Ezt az androgén bioszintézishez szükséges CYP17 enzim szelektív gátlása eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

BRCA 1/2 génmutációkat hordozó, mCRPC-ben szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése

Az Akeega hatásosságát egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban, a MAGNITUDE vizsgálatban (64091742PCR3001 jelű vizsgálat) igazolták mCRPC-ben szenvedő betegeknél.

A MAGNITUDE egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, ami a napi niraparib (200 mg) és abirateron-acetát (1000 mg) kombináció plusz prednizon (10 mg) kezelést értékelte a hagyományos abirateron-acetát plusz prednizon (AAP) kezeléssel szemben. A hatásossági adatok az 1. kohorsz adatain alapulnak, ami 423, mCRPC-ben szenvedő és kiválasztott HRR génmutációkat hordozó betegből állt, akiket 1:1 arányban randomizáltak naponta, szájon át adott niraparib plusz AAP (N=212) vagy placebo plusz AAP (N=211) adására. A kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy halálozásig folytatták.

Azok az mCRPC-ben szenvedő betegek voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, akik az mCRPC-re korábban nem kaptak szisztémás kezelést, kivéve egy rövid időtartamú, korábbi AAP kezelést (legfeljebb 4 hónap) és a folyamatban lévő, androgén-deprivációs kezelést. A plazma-, vér- és/vagy daganatszövet mintákat minden betegnél egy validált, új generációs szekvenálási teszttel vizsgálták, hogy meghatározzák a csíravonal és/vagy szomatikus HRR génmutációs státuszt. A vizsgálatba 225, BRCA 1/2 mutációt mutató beteget vontak be (113-an kaptak Akeega-t). További 198, nem BRCA1/2 mutációt mutató (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) beteget vontak be a vizsgálatba (99-en kaptak Akeega-t).

Az elsődleges végpont a radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression free survival – rPFS*) volt, amit egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai (*blinded independent central radiological – BICR*) értékelés határozott meg a válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours – RECIST*) 1.1 (lágyrész és szöveti léziók) és a Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG 3) kritériumai (csontléziók) alapján. A tünetekkel járó progresszióig eltelt idő (*time to symptomatic progression – TSP*), a citotoxikus kemoterápiáig eltelt idő (*time to cytotoxic chemotherapy – TCC*) és a teljes túlélés (*overall survival – OS*) másodlagos hatásossági végpontokként szerepeltek.

A teljes HRR-populációban az elsődleges hatásossági eredmények 18,6 hónapos medián követési idővel statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a BICR-rel értékelt rPFS-ben, HR=0,729 (95%-os CI: 0,556; 0,956; p=0,0217).

A 4. táblázat foglalja össze a MAGNITUDE vizsgálat 1. kohorszába bevont BRCA betegek demográfiai és kiindulási jellemzőit. A medián PSA a diagnózis felállításakor 41,07 µg/l volt

(tartomány: 01-12 080). A vizsgálatba történő belépéskor az összes betegnél 0 vagy 1 volt az Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) szerinti teljesítménystátusz pontszám. Az összes olyan betegnél, akinél nem történt korábban orchidectomia, folytatták az androgén-deprivációs háttérkezelést egy GnRH-analóggal.

4. táblázat: A demográfiai jellemzők és kiindulási jellemzők összefoglalása a MAGNITUDE vizsgálat 1. kohorszában (BRCA)

	Akeega+P[1] N=113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N=112 n (%)**	**Összesen N=225 n (%)**
Életkor (év)			
< 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)
Medián	67,0	68,0	68,0
Tartomány	45–100	43–88	43–100
Rassz			
Fehér bőrű	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Ázsiai	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Fekete bőrű	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Nem ismert	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikálási tényezők			
Korábbi expozíció taxán alapú kemoterápiával	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Korábbi expozíció AR célpontú kezeléssel	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
AAP korábbi alkalmazása	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Kiindulási betegségjellemzők			
Gleason-pontszám ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Csontérintettség	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Visceralis betegség (máj, tüdő, mellékvese, egyéb)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastasis stádium a kezdeti diagnózis felállításakor (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam (év)	2,00	2,31	2,26
Az mCRPC-től az első dózisig eltelt medián időtartam (év)	0,27	0,28	0,27
utolsó BPI-SF fájdalompontszám az első dózis előtt) 0 1–3 > 3	 57 (50,4) 51 (45,1) 5 (4,4)	 57 (50,9) 40 (35,7) 15 (13,4)	 114 (50,7) 91 (40,4) 20 (8,9)
ECOG teljesítménystátusz pontszám 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	 149 (66,2) 76 (33,8)

[1] P = prednizon vagy prednizolon

A BICR által értékelt rPFS statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg a niraparib plusz AAP-t kapó BRCA alanyok esetén, a placebo plusz AAP-t kapó BRCA alanyokhoz képest. A BRCA-populációban elért legfontosabb hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja be. A BRCA-populációban a BICR által értékelt rPFS Kaplan-Meier görbéket az 1. ábra mutatja.

5. táblázat: A MAGNITUDE vizsgálat BRCA populációjának hatásossági eredményei

Végpontok	Akeega+P[1] (N=113)	Placebo+AAP[1] (N=112)
Radiológiai progressziómentes túlélés[1]		
A betegség progressziója vagy halál (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Medián, hónap (95%-os CI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-érték	0,0014	
Teljes túlélés[3]		
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,788 (0,554; 1,120)	

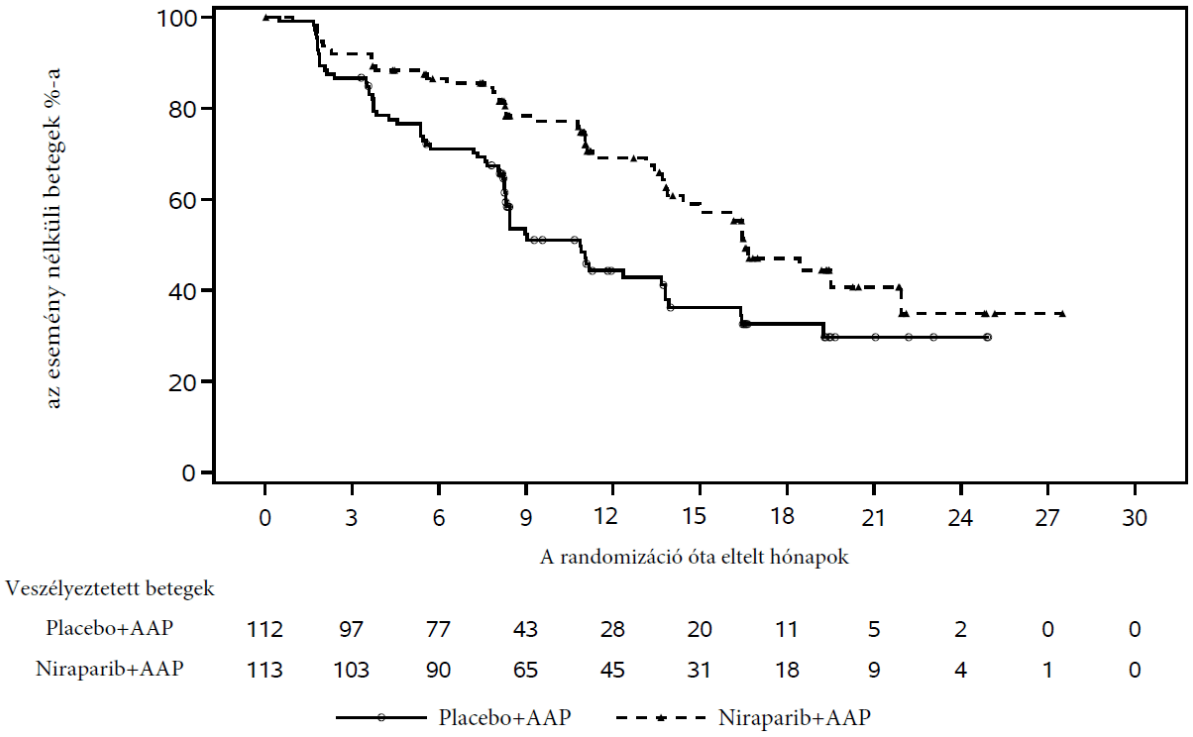
[1] P = prednizon vagy prednizolon

[2] Elsődleges analízis/Időközi analízis (adatlezárás: 2021.10.08.), 18,6 hónapos medián utánkövetéssel

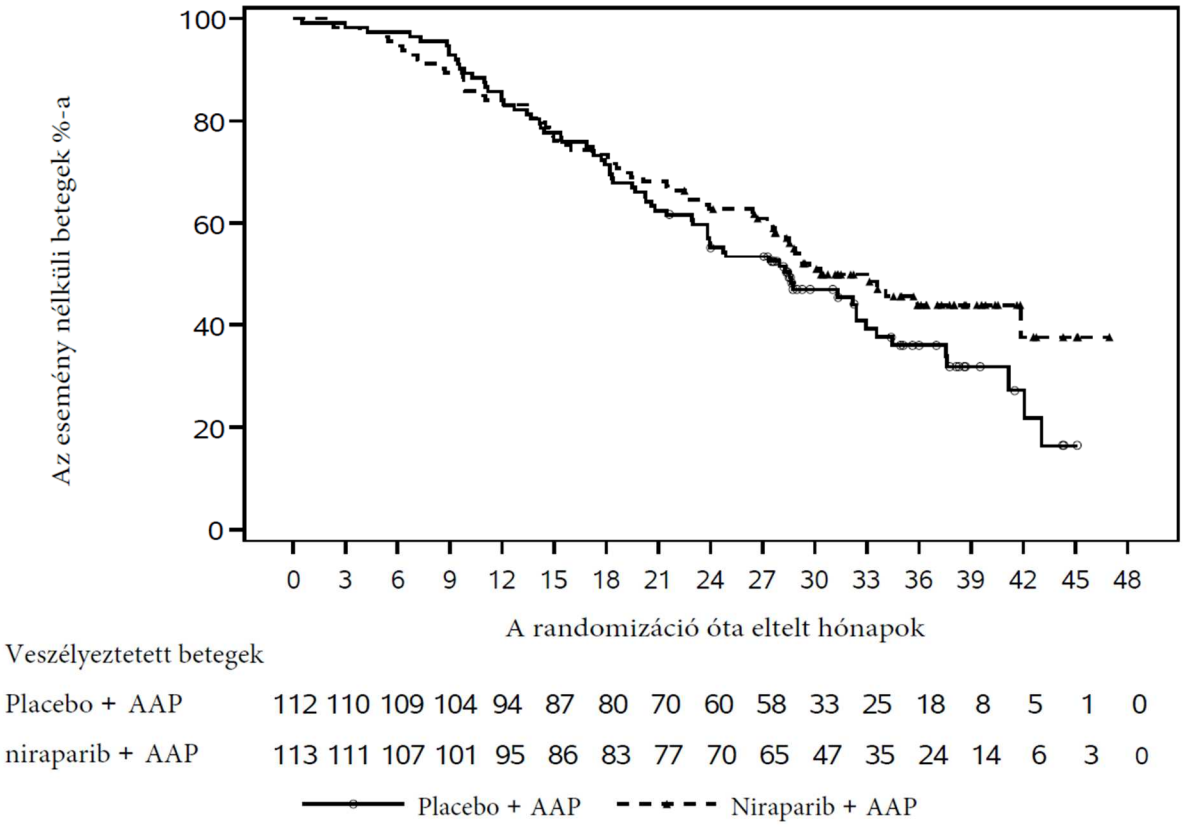
[3] Végső analízis (adatlezárás:2023.05.15.), 35,9 hónapos medián utánkövetéssel

NE (not estimable)=nem becsülhető

1. ábra: A BICR által értékelt radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja a BRCA populációban (MAGNITUDE vizsgálat, elsődleges analízis)



2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja (MAGNITUDE 1. kohorsz, BRCA, végső analízis)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint az Akeega-val végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekek és serdülők minden alcsoportjában, a prosztata rosszindulatú daganatos betegségei esetében. Lásd a 4.2 pontot a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkért.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A niraparib és abirateron egyidejű alkalmazásának nincs hatása az egyes összetevők expozíciójára. Amikor a niraparibot és az abirateront az Akeega szokásos hatáserősségű (100 mg/500 mg) filmtabletta formájában vagy az egyes összetevők kombinációjaként adják, az AUC- és C_{max}-értékeik hasonlóak a megfelelő monoterápiás expozíciókhoz hasonlítva.

<u>Felszívódás</u>
Akeega
A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknél éhomi és módosított éhomi körülmények között az Akeega tabletta dózisának többszöri beadásakor a maximális plazmakoncentráció átlagosan 3 órán belül elérésre került a niraparib, és átlagosan 1,5 órán belül az abirateron esetén.

Egy relatív biohasznosulási vizsgálatban az abirateron maximális (C_{max}) és teljes ($AUC_{0\text{-}72\ óra}$) expozíciója az alacsonyabb hatáserősségű Akeega filmtablettával (2 × 50 mg/500 mg) kezelt mCRPC-ben szenvedő betegeknél (n=67) 33%-kal, illetve 22%-kal magasabb volt, az egyes hatóanyagokat (100 mg niraparib kapszulát és 4 × 250 mg abirateron-acetát tablettát) külön szedő betegek (n=67) expozíciójához képest (lásd 4.2 pont). Az alanyok közötti variabilitás (%CV) az expozíciókban sorrendben 80,4%, illetve 72,9% volt. A niraparib expozíció hasonló volt az Akeega alacsonyabb hatáserősségű filmtabletta és az önmagában alkalmazott hatóanyag esetében.

Niraparib
A niraparib abszolút biohasznosulása megközelítőleg 73%-os. A niraparib a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia protein (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) egyik szubsztrátja. Ugyanakkor nagy permeabilitása és biohasznosulása miatt az azokkal a gyógyszerekkel való kölcsönhatások klinikailag releváns kockázata, amelyek gátolják ezeket a transzportereket, nem valószínű.

Abirateron-acetát
Az abirateron-acetát *in vivo* gyorsan abirateronná alakul (lásd 5.1 pont).

Az abirateron-acetát étkezés közben történő bevétele, az éhomi állapotban történő bevételhez képest, az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának legfeljebb 10-szeres (AUC) és legfeljebb 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Tekintettel arra, hogy a különböző ételek tartalma és összetétele eltérő, az abirateron-acetát étkezés közben történő bevétele nagymértékben változó expozíciókat eredményezhet. Ezért az abirateron-acetátot tilos étkezés közben bevenni.

Eloszlás
Populációs farmakokinetikai analízis alapján a niraparib látszólagos eloszlási térfogata 1117 liter, az abirateroné pedig 25 774 liter volt, ami extenzív extravascularis eloszlásra utal.

Niraparib
A niraparib közepes mértékben kötődött fehérjékhez a humán plazmában (83,0%), főként a szérum albuminhoz.

Abirateron-acetát
A ^{14}C-abirateron plazmafehérje-kötődése a humán plazmában 99,8%-os.

Biotranszformáció
Niraparib
A niraparibot elsősorban a karboxilészterázok metabolizálják egy fő, inaktív, M1 metabolittá. Egy tömegegyensúlyi vizsgálatban az M1 és az M10 (a később kialakuló M1 glükuronidok) voltak a fő, keringő metabolitok. A CYP3A4-gátló potenciált intestinalis szinten, a releváns niraparib-koncentrációk mellett nem igazolták. *In vitro* a niraparib magas koncentrációkban gyenge induktora a CYP1A2-nek.

Abirateron-acetát
A ^{14}C-abirateron-acetát kapszula formájában, szájon át történő alkalmazást követően az abirateron-acetát abirateronná hidrolizálódott a karboxilészterázok (CE-k) által, ami ezt követően metabolizmuson ment keresztül, elsősorban a májban, beleértve a szulfatálódást, a hidroxilációt és az oxidációt is. Az abirateron egy CYP3A4- és szulfotranszferáz 2A1- (SULT2A1) szubsztrát. A keringő radioaktivitás többsége (megközelítőleg 92%) abirateron metabolitok formájában található meg. A 15 kimutatható metabolit közül két fő metabolit, az abirateron-szulfát és az *N*-oxid abirateron-szulfát, mindegyike az összradioaktivitás megközelítőleg 43%-át adja. Az abirateron a hepaticus gyógyszer-metabolizáló CYP2D6 és CYP2C8 enzimek inhibitora (lásd 4.5 pont).

Elimináció
Akeega
A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján, kombinációban adva a niraparib átlagos $t_{½}$-értéke megközelítőleg 62 óra, míg az abirateroné 20 óra volt, a niraparib és az abirateron látszólagos clearance-e pedig 16,7 l/óra, illetve 1673 l/óra volt.

Niraparib
A niraparib elsősorban hepatobiliaris és renalis útvonalakon keresztül eliminálódik. Egyetlen 300 mg-os dózis [^{14}C]-niraparib szájon át történő alkalmazását követően 21 nap alatt átlagosan a dózis

86,2%-a (tartomány: 71%–91%) volt visszanyerhető a vizeletből és a székletből. A vizeletből visszanyerhető radioaktivitás a dózis 47,5%-át (tartomány: 33,4%–60,2%) és a széklet esetén a dózis 38,8%-át (tartomány: 28,3%–47,0%) teszi ki. A hat nap alatt gyűjtött, összesített mintákban a dózis 40,0%-a volt visszanyerhető a vizeletből, elsősorban metabolitok formájában, és a dózis 31,6%-a volt visszanyerhető a székletből, elsősorban változatlan niraparib formájában. Az M1 metabolit egy multidrug- és toxin-extrúziós (*Multidrug And Toxin Extrusion* – MATE) 1 és 2 szubsztrát.

Abirateron-acetát
1000 mg ^{14}C-abirateron-acetát szájon át történő alkalmazását követően a radioaktív dózis megközelítőleg 88%-a volt visszanyerhető a székletből, és körülbelül 5%-a a vizeletből. A székletben jelenlévő fő vegyületek a változatlan formájú abirateron-acetát és abirateron (sorrendben az alkalmazott dózis megközelítőleg 55%-a és 22%-a).

A niraparib vagy abirateron transzporterekre gyakorolt hatásai:
A niraparib IC50=161 μM mellett gyengén gátolja a P-glikoproteint. A niraparib sorrendben 5,8 μM-os, 34,4 μM-os, 0,18 μM-os és ≤0,14 μM-os IC50-értékek mellett gátolja a BCRP-t, a szerves kation-transzporter 1-et (*Organic Cation Transporter 1* – OCT1), MATE-1-et és 2-t. Az abirateron fő metabolitjairól, az abirateron-szulfátról és az *N*-oxid-abirateron-szulfátról kimutatták, hogy gátolja a hepaticus uptake-transzporter szerves anion-transzport polipeptid 1B1-et (*Organic Anion Transport Polypeptide 1B1*- OATP1B1), és ennek következtében az OATP1B1 által eliminálódó gyógyszerek plazmaexpozíciója növekedhet. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek megerősítenék a transzporter OATP1B1-alapú kölcsönhatásokat.

<u>Különleges betegcsoportok</u>
Májkárosodás
Azoknak a klinikai vizsgálatokból származó adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise alapján, amelyekben a prosztatarákos betegek önmagában adott niraparib-terápiát vagy niraparib/abirateron-acetát kombinációt kaptak, az enyhe májkárosodás (NCI-ODWG kritérium, n=231) nem befolyásolta a niraparib expozícióját.

Egy daganatos betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol az NCI-ODWG kritériumai alapján került besorolásra a májkárosodás mértéke, egyszeri, 300 mg-os dózis adása után a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (n=8) a niraparib AUC_{inf} 1,56-szorosa volt (90%-os CI: 1,06; 2,30) a normális májműködésű betegeknél (n=9) mért niraparib AUC_{inf}-nek.

Az abirateron farmakokinetikai tulajdonságait enyhe (n=8) vagy közepesen súlyos (n=8) májkárosodásban már korábban is szenvedő betegeknél (sorrendben Child–Pugh A és B stádium) és 8 egészséges kontroll betegnél vizsgálták. Egyetlen *per os* adott, 1000 mg-os dózis után az abirateron szisztémás expozíciója sorrendben megközelítőleg 1,11-szorosára, illetve 3,6-szeresére emelkedett az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban már korábban is szenvedő betegeknél.

Egy másik vizsgálatban az abirateron farmakokinetikai tulajdonságait már meglévő, súlyos (n=8) májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél és 8 normális májműködésű, egészséges kontroll betegnél vizsgálták. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a normális májműködésű betegekéhez képest az abirateron AUC-je megközelítőleg 7-szeresére, és a szabad gyógyszer frakció 1,8-szeresére emelkedett. Nincs klinikai tapasztalat az Akeega alkalmazásával a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás
Azoknak a klinikai vizsgálatokból származó adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise alapján, amelyekben a prosztatarákos betegek önmagában adott niraparib terápiát vagy niraparib/abirateron-acetát kombinációt kaptak, az enyhe (kreatinin-clearance 60-90 ml/perc, n=337) és közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, n=114) vesekárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges veseműködésű egyénekéhez képest a niraparib-clearance enyhén csökkent (akár 13%-kal magasabb expozíció enyhe-, és akár 13–40%-kal magasabb expozíció közepesen súlyos vesekárosodásban).

Az abirateron farmakokinetikai tulajdonságait stabil kezelési rendben hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (n=8), illetve megfelelően párosított, egészséges veseműködésű kontroll személyeknél (n=8) hasonlították össze. Az abirateron szisztémás expozíciója egyetlen, *per os* adott, 1000 mg-os dózis után nem emelkedett a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Nincs klinikai tapasztalat az Akeega alkalmazásával a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Testtömeg, életkor és rassz
Azoknak a klinikai vizsgálatokból származó adatoknak a populációs farmakokinetikai analízise alapján, amelyekben a prosztatarákos betegek niraparibot vagy abirateron-acetátot monoterápiaként vagy kombinációban kaptak:

- A testtömegnek nem volt klinikailag jelentős befolyása a niraparib expozíciójára (testtömeg szélső értékek: 43,3-165 kg) és az abirateron expozíciójára (testtömeg szélső értékek: 56,0-135 kg).
- Az életkor nem volt szignifikáns hatással a niraparib (életkor szélső értékek: 45–90 év) és az abirateron (életkor szélső értékek: 19–85 év) farmakokinetikai tulajdonságaira.
- Nincs elegendő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetni lehessen a rassznak a niraparib és az abirateron farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatására.

Gyermekek és serdülők
Az Akeega farmakokinetikáját értékelő vizsgálatokat gyermekgyógyászati betegekkel nem végeztek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akeega
Az Akeega-val nem klinikai jellegű vizsgálatokat nem végeztek. A nem klinikai toxikológiai adatok a niraparibbal és az abirateron-acetáttal külön-külön végzett vizsgálatok eredményein alapulnak.

Niraparib
In vitro a niraparib a humán expozíciós szint alatti koncentrációs szinten gátolta a dopamin transzportert. Egereknél a niraparib egyszeri dózisai emelték a dopamin és metabolitjai intracellularis szintjét a cortexben. Két, egyszeri dózissal végzett vizsgálat közül egyben a locomotoros aktivitás csökkenését észlelték egereknél. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban patkányoknál és kutyáknál nem figyeltek meg a viselkedési és/vagy neurológiai paraméterekre gyakorolt hatást a becsült központi idegrendszeri expozíciós szintek mellett, ami a várható terápiás expozíciós szintekhez hasonló vagy az alatti volt.

A terápiás expozíciós szintek alatti expozíciós szintek mellett csökkent spermatogenesist figyeltek meg patkányoknál és kutyáknál is, ami az adagolás abbahagyását követő négy héten belül nagyrészt reverzibilis volt.

Az niraparib nem volt mutagén egy bakteriális reverz mutációs vizsgálatban (Ames), de klasztogenitást mutatott egy *in vitro* emlős kromoszóma aberrációs vizsgálatban és egy *in vivo* patkány csontvelő mikronukleusz vizsgálatban. Ez a klasztogenitás konzisztens a niraparib elsődleges farmakológiai tulajdonságaiból eredő genom instabilitással, és embereknél genotoxicitási potenciált jelez.

A niraparibbal nem végeztek reprodukciós és fejlődéstoxicitási vizsgálatokat.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a niraparibbal.

Abirateron-acetát
Állatokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a keringő tesztoszteronszint jelentősen csökkent. Ennek eredményeként a szervtömegek csökkenését és morfológiai és/vagy hisztopatológiai változásokat figyeltek meg a szaporítószervekben, valamint a mellékvesékben, agyalapi és emlőmirigyekben. Az összes elváltozás teljes vagy részleges reverzibilitást mutatott. A szaporítószervekben és az androgén-szenzitív szervekben észlelt elváltozások összhangban vannak az abirateron

farmakológiájával. Az összes, kezeléssel összefüggő hormonális változás reverzibilis volt vagy rendeződést mutatott egy 4 hetes regenerációs időszak után.

A hím és nőstény patkányokkal egyaránt végzett fertilitási vizsgálatokban az abirateron-acetát csökkentette a fertilitást, ami 4–16 héttel az abirateron-acetát leállítása után teljes mértékben reverzibilis volt.

Egy patkányokkal végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban az abirateron-acetát befolyásolta a vemhességet, beleértve a csökkent magzati testtömeget és a túlélést is. A külső genitáliákra gyakorolt hatásokat is megfigyeltek, noha az abirateron-acetát nem volt teratogén.

Ezekben a patkányokkal végzett fertilitási és fejlődéstoxicitási vizsgálatokban az összes hatás az abirateron farmakológiai aktivitásával függött össze.

Az összes, állatokkal végzett toxikológiai vizsgálatban látott, szaporítószerveken bekövetkezett változásoktól eltekintve, a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az abirateron-acetát egy transzgénikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy patkányokkal végzett 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticialis sejt neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Ezt az eredményt az abirateron farmakológiai hatásával összefüggőnek tartják, és ez specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

Becsült környezeti kockázat (*environmental risk assessment* – ERA)
Az abirateron hatóanyag környezeti kockázatot jelent a vízi környezetre, különösen a halakra nézve (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
Tabletta mag
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat
Fekete vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Nátrium-lauril-szulfát
Glicerin-monokaprilokaprát
Poli(vinil-alkohol)
Talkum
Titán-dioxid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
Tabletta mag
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Nátrium-lauril-szulfát
Glicerin-monokaprilokaprát
Poli(vinil-alkohol)
Talkum
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 napos kartondobozonként 56 filmtablettát tartalmaz két kartontok csomagolásban, melyek mindegyike 28 filmtablettát tartalmaz egy nyomásra átszakadó alumínium fóliával leforrasztott, PVdC/PE/PVC buborékcsomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Hatásmechanizmusa alapján ez a gyógyszer káros hatással lehet a fejlődő magzatra. Ezért a terhes vagy fogamzóképes nők csak védekezés mellett, pl. kesztyűvel nyúlhatnak az Akeega-hoz (lásd 4.6 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ez a gyógyszer veszélyt jelenthet a vízi környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. április 19.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ 50 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az Akeega-t legalább két órával étkezés után kell bevenni. Ne egyen semmilyen ételt az Akeega bevétele után legalább egy órán keresztül!
A tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes nők vagy azok a nők, akik teherbe eshetnek, csak kesztyűben nyúlhatnak az Akeega-hoz.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt tartalmat megfelelő módon, a helyi előírások szerint kell kidobni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1722/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Akeega 50 mg/500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONTOK 50 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

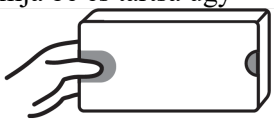
4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

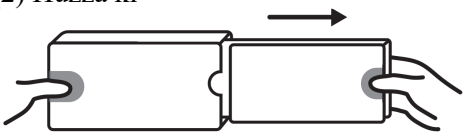
Az Akeega-t legalább két órával étkezés után kell bevenni. Ne egyen semmilyen ételt az Akeega bevétele után legalább egy órán keresztül!
A tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

(1) Nyomja be és tartsa úgy



Nyomja be és tartsa úgy

(2) Húzza ki



Húzza ki

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes nők vagy azok a nők, akik teherbe eshetnek, csak kesztyűben nyúlhatnak az Akeega-hoz.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt tartalmat megfelelő módon, a helyi előírások szerint kell kidobni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1722/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Akeega 50 mg/500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONTOK 50 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

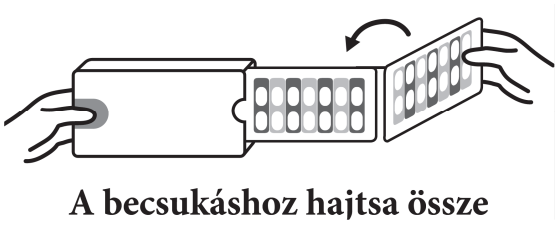
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

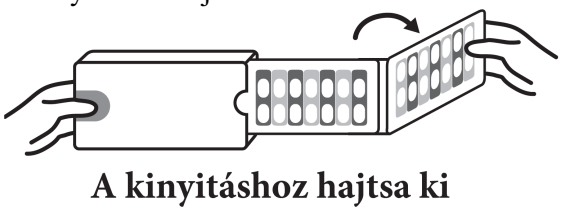
Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A becsukáshoz hajtsa össze



A kinyitáshoz hajtsa ki



A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 50 mg/500 mg (buborékcsomagolás a belső kartontokba forrasztva)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ 100 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az Akeega-t legalább két órával étkezés után kell bevenni. Ne egyen semmilyen ételt az Akeega bevétele után legalább egy órán keresztül!
A tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes nők vagy azok a nők, akik teherbe eshetnek, csak kesztyűben nyúlhatnak az Akeega-hoz.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt tartalmat megfelelő módon, a helyi előírások szerint kell kidobni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1722/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Akeega 100 mg/500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONTOK 100 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

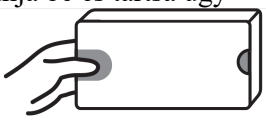
4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

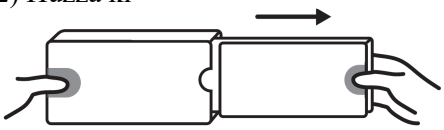
Az Akeega-t legalább két órával étkezés után kell bevenni. Ne egyen semmilyen ételt az Akeega bevétele után legalább egy órán keresztül!
A tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

(1) Nyomja be és tartsa úgy



Nyomja be és tartsa úgy

(2) Húzza ki



Húzza ki

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes nők vagy azok a nők, akik teherbe eshetnek, csak kesztyűben nyúlhatnak az Akeega-hoz.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt tartalmat megfelelő módon, a helyi előírások szerint kell kidobni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1722/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Akeega 100 mg/500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONTOK 100 mg/500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

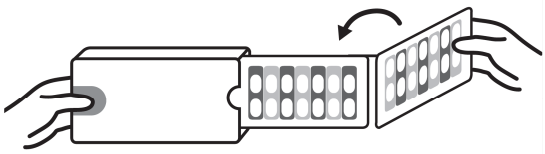
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

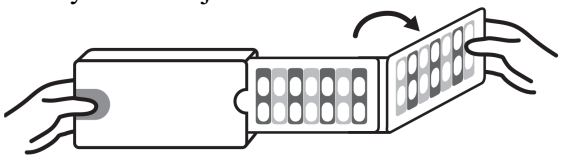
5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A becsukáshoz hajtsa össze



A becsukáshoz hajtsa össze

A kinyitáshoz hajtsa ki



A kinyitáshoz hajtsa ki

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 100 mg/500 mg (buborékcsomagolás a belső kartontokba forrasztva)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Akeega 50 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Akeega és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Akeega alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Akeega-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Akeega-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Akeega és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Akeega egy olyan gyógyszer, ami két hatóanyagot tartalmaz: niraparibot és abirateron-acetátot, és amelyek két, különböző módon hatnak.

Az Akeega-t olyan prosztatarákos felnőtt férfiak kezelésére alkalmazzák, akiknél megtalálhatók bizonyos géneltérések, és akiknél a prosztatarák a szervezet egyéb részeire is átterjedt, és nem reagálnak tovább a tesztoszteronszintet csökkentő gyógyszeres vagy műtéti kezelésre (úgynevezett metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák).

A niraparib egy PARP-gátlónak nevezett, daganatellenes gyógyszerfajta. A PARP-gátlók blokkolják a poli-(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz (PARP) nevű enzimet. A PARP segíti a sejteknek kijavítani a sérült DNS-t. Amikor a PARP blokkolva van, a daganatsejtek nem képesek kijavítani a DNS-üket, ami a daganatsejtek pusztulását eredményezi, és segít a daganat visszaszorításában.

Az abirateron meggátolja, hogy a szervezete tesztoszteront termeljen. Ez lassítani tudja a prosztatarák növekedését.

Amikor Ön ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosa egy másik, prednizonnak vagy prednizolonnak nevezett gyógyszert is fel fog írni Önnek. Azért teszi, hogy csökkentse a magas vérnyomás kialakulásának, a túl sok folyadék szervezetében történő felhalmozódásának (folyadékretenció) vagy a káliumként ismert elem csökkent vérszintjének a kialakulási esélyét.

2. Tudnivalók az Akeega alkalmazása előtt

Ne szedje az Akeega-t:
- ha allergiás a niraparibra vagy az abirateron-acetátra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.
- ha Ön olyan nő, aki terhes vagy teherbe eshet.

- ha Önnek súlyos májkárosodása van.
- Ra-223 kezeléssel kombinálva (amit a prosztatarák kezelésére alkalmaznak), mivel együttes alkalmazásuk növelheti a csonttörés vagy a halálozás kockázatát.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer szedése előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:
- alacsony a vérsejtszáma. A következő jelekre és tünetekre figyeljen: fáradtság, láz vagy fertőzés és kóros véraláfutás vagy vérzés. Az Akeega is csökkentheti az Ön vérsejtszámát. Kezelőorvosa a kezelés alatt mindvégig rendszeresen vizsgálni fogja a vérképét.
- magas vérnyomása vagy szívelégtelensége van, vagy alacsony a kálium szintje a vérében (a vér alacsony káliumszintje növelheti a szívritmuszavarok kockázatát), ha egyéb szív- vagy érrendszeri betegsége volt, szívritmuszavara vagy szapora szívverése van, légszomja van, testtömege gyorsan nő, vagy dagad a lábfeje, bokája vagy a lába. Kezelőorvosa a kezelés alatt mindvégig rendszeresen mérni fogja a vérnyomását.
- fejfájása van, megváltozik a látása, zavart vagy görcsrohama van. Ezek egy poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómának (PRES) nevezett, ritka idegrendszeri mellékhatás tünetei lehetnek, ami összefüggésben van a niraparib, az Akeega egyik hatóanyagának alkalmazásával.
- magas láz, fáradtság és súlyos fertőzés okozta egyéb jelek és tünetek esetén.
- vérrögök vannak a tüdejében vagy lábaiban, vagy ha korábban ilyen betegsége volt.
- májbetegsége van.
- alacsony vagy magas a vércukorszintje.
- izomgyengesége és/vagy izomfájdalma van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az Akeega szedése alatt hosszú ideig fennálló kóros vérsejtszám alakul ki Önnél, az egy súlyos csontvelőbetegség tünete lehet, mint amilyen a „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) vagy az „akut mieloid leukémia” (AML). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa csontvelővizsgálatot akar Önnél végezni, hogy ellenőrizze ezeket a betegségeket.

Az Akeega szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- arról, hogy az Akeega hatással lehet a csontjaira.
- a prednizon vagy prednizolon szedéséről (egy másik gyógyszer, amit szednie kell az Akeega mellett).

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Vérvizsgálatok
Az Akeega hatással lehet az Ön májára, de előfordulhat, hogy Ön nem észlel semmilyen, májbetegségre utaló tünetet. Ezért, amikor ezt a gyógyszert szedi, a kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja a vérét, hogy kimutasson bármilyen, a májára gyakorolt hatást.

Gyermekek és serdülők
Ez a gyógyszer nem gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra való. Ha az Akeega-t véletlenül egy gyermek vagy serdülő nyeli le, azonnal vigye őt kórházba, és vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, hogy megmutassa a Sürgősségi osztály orvosának.

Egyéb gyógyszerek és az Akeega
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az Akeega

befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja az Akeega hatását.

Az olyan gyógyszerekkel végzett kezelés, amelyek leállítják a szervezet tesztoszteron termelését, növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:
- amelyeket a szívritmuszavarok kezelésére alkalmaznak (pl. kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol);
- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát (pl. metadon), fájdalomcsillapításra és gyógyszerhozzászokás miatti méregtelenítés során alkalmazzák; moxifloxacin, egy antibiotikum; antipszichotikumok, súlyos mentális betegségekben alkalmazzák.

Mondja el kezelőorvosának, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Az étel hatása az Akeega-ra
- Ezt a gyógyszert tilos étkezés közben bevenni (lásd 3. pont, „Az Akeega szedése”), mivel ez növelheti Önnél a mellékhatások kockázatát.

Terhesség és szoptatás
Az Akeega nem alkalmazható nőknél.
- Ez a gyógyszer károsíthatja a születendő gyermeket, ha azt terhes nő veszi be.
- Terhes vagy fogamzóképes nőknek kesztyűt kell viselniük, ha hozzá kell nyúlniuk az Akeega-hoz, vagy teendőjük van vele.

Fogamzásgátlás az Akeega-t szedő férfiaknál:
- Ha Önnek szexuális kapcsolata van egy olyan nővel, aki teherbe eshet, használjon óvszert és egy másik, hatékony fogamzásgátló módszert. Alkalmazzon fogamzásgátlást a kezelés alatt és annak leállítása után még 4 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van a fogamzásgátlással kapcsolatban.
- Ha Önnek egy terhes nővel van szexuális kapcsolata – a születendő gyermek védelme érdekében használjon óvszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Akeega szedésétől gyengének, dekoncentráltnak, fáradtnak érezheti magát vagy szédülhet. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Az Akeega laktózt és nátriumot tartalmaz
- Az Akeega laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- A készítmény adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Akeega-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?
A javasolt kezdő adag naponta egyszer 200 mg/1000 mg.

Az Akeega bevétele
- Ezt a gyógyszer szájon át vegye be.
- **Ne étkezés közben vegye be az Akeega-t!**

- Az Akeega tablettákat egyetlen adagban, naponta egyszer, éhgyomorra kell bevenni, **legalább egy órával étkezés előtt, vagy legalább két órával étkezés után** (lásd 2. pont, „Az étel hatása az Akeega-ra”).
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat! Ez biztosítja, hogy a gyógyszer a lehető legjobban hasson.
- Az Akeega-t egy prednizonnak vagy prednizolonnak nevezett gyógyszerrel együtt kell szedni.
  - Az prednizont vagy prednizolont pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.
  - A prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell, amíg az Akeega-t szedi.
  - Előfordulhat, hogy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot esetén változtatni kell az Ön által szedett prednizon vagy prednizolon mennyiségén. Kezelőorvosa szólni fog Önnek, ha változtatnia kell az Ön által szedett prednizon vagy prednizolon mennyiségén. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír, amíg Ön az Akeega-t szedi.

Ha az előírtnál több Akeega-t vett be
Ha az előírtnál több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához. Megemelkedhet Önnél a mellékhatások kockázata.

Ha elfelejtette bevenni az Akeega-t
Ha elfelejti bevenni az Akeega-t vagy a prednizont, illetve a prednizolont, vegye be a szokásos adagot, amint eszébe jut, ugyanazon a napon.

Ha több mint egy napig elfelejti bevenni az Akeega-t vagy a prednizont, illetve prednizolont, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja az Akeega szedését
Ne hagyja abba az Akeega vagy a prednizon, illetve prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások
Hagyja abba az Akeega szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- Véraláfutás vagy a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzés, ha megsérti magát – ezek az alacsony vérlemezkeszám tünetei lehetnek (trombocitopénia).
- Légszomj, nagyfokú fáradtság, sápadt bőr vagy gyors szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám tünetei lehetnek (vérszegénység).
- Láz vagy fertőzés – az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) növelheti Önnél a fertőzés kockázatát. A tünetek közé tartozhat a láz, hidegrázás, gyengeségérzés vagy zavartság, köhögés,

vizeléskor jelentkező fájdalom vagy égő érzés. Bizonyos fertőzések súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek.
- Izomgyengeség, izomrángás vagy szívdobogásérzés (palpitáció). Ezek annak a tünetei lehetnek, hogy a vérében alacsony a kálium szintje (hipokalémia).
- Az „alkalikus foszfatáz” nevű enzim emelkedett szintje a vérben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) – az Akeega alkalmazása mellett nem számoltak be róla, de a niraparib vagy az abirateron-acetát (az Akeega összetevői) alkalmazása mellett jelentették:
- Allergiás reakció (beleértve a súlyos allergiás reakciót is, ami életveszélyes lehet). Ezek a jelek utalhatnak rá: kiemelkedő és viszkető bőrkiütés (csalánkiütés) és duzzanat – néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), ami nehézlégzést, valamint ájulást vagy tudatvesztést okoz.
- A vérnyomás hirtelen megemelkedése, ami sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot lehet, ami szervek károsodásához vezethet vagy életveszélyes lehet.

Egyéb mellékhatások
Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen egyéb mellékhatást észlel. Ezek közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- húgyúti fertőzés,
- a fehérvérsejtek alacsony száma (leukopénia), ami vérvizsgálattal mutatható ki,
- a fehérvérsejtek egy fajtájának alacsony száma (limfopénia), ami vérvizsgálattal mutatható ki,
- magas vérnyomás,
- csökkent étvágy,
- alvászavar (inszomnia),
- szédülés,
- légszomj,
- hasi fájdalom,
- székrekedés,
- hányinger,
- hányás,
- hátfájás,
- ízületi fájdalom,
- nagyfokú fáradtság,
- gyengeségérzés,
- magas vércukorszint,
- fogyás,
- a kezek, bokák vagy lábak dagadása,
- emelkedett kreatininszint a vérben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- tüdőgyulladás,
- a tüdők fertőzése (bronhitisz),
- az orr és a torok fertőzése (nazofaringitisz),
- a zsírok egy fajtájának magas szintje a vérben (hipertrigliceridémia),
- depresszió,
- szorongás,
- fejfájás,
- gyors szívverés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés (szívdobogásérzés),
- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció),
- szívelégtelenség, ami légszomjat és a lábak megduzzadását okozza,
- szívroham,
- kellemetlen érzés a mellkasban, amit gyakran fizikai aktivitás idéz elő,
- köhögés,

- vérrög a tüdőkben, ami mellkasi fájdalmat és légszomjat okoz,
- gyulladt tüdők,
- emésztési zavar,
- hasmenés,
- puffadás,
- szájpenész,
- szájszárazság,
- májelégtelenség,
- bőrkiütés,
- izomfájdalom,
- vér a vizeletben,
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz nevű enzim emelkedett szintje a vérben,
- a glutamát-piruvát-transzamináz nevű enzim emelkedett szintje a vérben,
- csonttörések.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a húgyutakból kiinduló, testszerte elterjedő súlyos fertőzés (vérmérgezés),
- gyulladt szemek (kötőhártyagyulladás),
- zavartság,
- az ízérzés megváltozása,
- kóros EKG (elektrokardiogram), ami szívbetegségek jele lehet,
- orrvérzés,
- a szervezetben lévő üregek, mint például az orr, a szájüreg vagy az emésztőrendszer belső falát borító védőréteg gyulladása,
- a bőr napfénnyel szembeni fokozott érzékenysége,
- emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint a vérében.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) – az Akeega alkalmazása mellett nem, de a niraparib vagy az abirateron-acetát (az Akeega összetevői) alkalmazása mellett jelentették a következőket:
- minden fajta vérsejt alacsony száma (páncitopénia),
- az agy egy betegsége, ami olyan tünetekkel jár, mint a görcsrohamok, fejfájás, zavartság és a látásban bekövetkező változások (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma vagy PRES), ami egy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot, ami szervek károsodásához vezethet, vagy életveszélyes is lehet,
- mellékvese problémák (a só- és vízháztartás problémáival összefüggésben), amikor túl kevés hormon termelődik, ami olyan problémákat okozhat, mint például a gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, kiszáradás és bőrelváltozások,
- gondolkodási zavar, információkra való visszaemlékezés vagy problémák megoldásának nehézsége (kognitív károsodás),
- a tüdők gyulladását okozó allergiás reakció (allergiás alveolítisz),
- allergiás reakció,
- izombetegség (miopátia), ami izomgyengeséget, izommerevséget vagy izomgörcsöket okozhat,
- az izomszövet szétesése (rabdomiolízis), ami izomgörcsöket vagy fájdalmat, fáradtságot és sötét vizeletet okozhat.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Akeega-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon (buborékcsomagolás, belső kartontok, külső kartontok és kartondoboz) és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Akeega?

- A készítmény hatóanyagai a niraparib és az abirateron-acetát. 50 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.
- A tabletta mag egyéb összetevői a vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, hipromellóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát. A filmbevonat fekete vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172), nátrium-lauril-szulfátot, glicerin-monokaprilokaprátot, poli(vinil-alkoholt), talkumot és titán-dioxidot (E171) tartalmaz (lásd 2. pont, „Az Akeega laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Akeega külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Akeega filmbevonatú tabletta sárgásnarancssárga vagy sárgásbarna ovális tabletta, egyik oldalán „N 50 A” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala sima.

28 napos kartondobozonként 56 filmtablettát tartalmaz, kettő darab, egyenként 28 filmtablettát tartalmazó kartontok csomagolásban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Akeega 100 mg/500 mg filmtabletta
niraparib/abirateron-acetát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Akeega és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Akeega alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Akeega-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Akeega-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Akeega és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Akeega egy olyan gyógyszer, ami két hatóanyagot tartalmaz: niraparibot és abirateron-acetátot, és amelyek két, különböző módon hatnak.

Az Akeega-t olyan prosztatarákos felnőtt férfiak kezelésére alkalmazzák, akiknél megtalálhatók bizonyos géneltérések, és akiknél a prosztatarák a szervezet egyéb részeire is átterjedt, és nem reagálnak tovább a tesztoszteronszintet csökkentő gyógyszeres vagy műtéti kezelésre (úgynevezett metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák).

A niraparib egy PARP-gátlónak nevezett, daganatellenes gyógyszerfajta. A PARP-gátlók blokkolják a poli-(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz (PARP) nevű enzimet. A PARP segíti a sejteknek kijavítani a sérült DNS-t. Amikor a PARP blokkolva van, a daganatsejtek nem képesek kijavítani a DNS-üket, ami a daganatsejtek pusztulását eredményezi, és segít a daganat visszaszorításában.

Az abirateron meggátolja, hogy a szervezete tesztoszteront termeljen. Ez lassítani tudja a prosztatarák növekedését.

Amikor Ön ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosa egy másik, prednizonnak vagy prednizolonnak nevezett gyógyszert is fel fog írni Önnek. Azért teszi, hogy csökkentse a magas vérnyomás kialakulásának, a túl sok folyadék szervezetében történő felhalmozódásának (folyadékretenció) vagy a káliumként ismert elem csökkent vérszintjének a kialakulási esélyét.

2. Tudnivalók az Akeega alkalmazása előtt

Ne szedje az Akeega-t:
- ha allergiás a niraparibra vagy az abirateron-acetátra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére.
- ha Ön olyan nő, aki terhes vagy teherbe eshet.

- ha Önnek súlyos májkárosodása van.
- Ra-223 kezeléssel kombinálva (amit a prosztatarák kezelésére alkalmaznak), mivel együttes alkalmazásuk növelheti a csonttörés vagy a halálozás kockázatát.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer szedése előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:
- alacsony a vérsejtszáma. A következő jelekre és tünetekre figyeljen: fáradtság, láz vagy fertőzés és kóros véraláfutás vagy vérzés. Az Akeega is csökkentheti az Ön vérsejtszámát. Kezelőorvosa a kezelés alatt mindvégig rendszeresen vizsgálni fogja a vérképét.
- magas vérnyomása vagy szívelégtelensége van, vagy alacsony a kálium szintje a vérében (a vér alacsony káliumszintje növelheti a szívritmuszavarok kockázatát), ha egyéb szív- vagy érrendszeri betegsége volt, szívritmuszavara vagy szapora szívverése van, légszomja van, testtömege gyorsan nő, vagy dagad a lábfeje, bokája vagy a lába. Kezelőorvosa a kezelés alatt mindvégig rendszeresen mérni fogja a vérnyomását.
- fejfájása van, megváltozik a látása, zavart vagy görcsrohama van. Ezek egy poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómának (PRES) nevezett, ritka idegrendszeri mellékhatás tünetei lehetnek, ami összefüggésben van a niraparib, az Akeega egyik hatóanyagának alkalmazásával.
- magas láz, fáradtság és súlyos fertőzés okozta egyéb jelek és tünetek esetén.
- vérrögök vannak a tüdejében vagy lábaiban, vagy ha korábban ilyen betegsége volt.
- májbetegsége van.
- alacsony vagy magas a vércukorszintje.
- izomgyengesége és/vagy izomfájdalma van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az Akeega szedése alatt hosszú ideig fennálló kóros vérsejtszám alakul ki Önnél, az egy súlyos csontvelőbetegség tünete lehet, mint amilyen a „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) vagy az „akut mieloid leukémia” (AML). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa csontvelővizsgálatot akar Önnél végezni, hogy ellenőrizze ezeket a betegségeket.

Az Akeega szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- arról, hogy az Akeega hatással lehet a csontjaira.
- a prednizon vagy prednizolon szedéséről (egy másik gyógyszer, amit szednie kell az Akeega mellett).

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Vérvizsgálatok
Az Akeega hatással lehet az Ön májára, de előfordulhat, hogy Ön nem észlel semmilyen, májbetegségre utaló tünetet. Ezért, amikor ezt a gyógyszert szedi, a kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja a vérét, hogy kimutasson bármilyen, a májára gyakorolt hatást.

Gyermekek és serdülők
Ez a gyógyszer nem gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra való. Ha az Akeega-t véletlenül egy gyermek vagy serdülő nyeli le, azonnal vigye őt kórházba, és vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, hogy megmutassa a Sürgősségi osztály orvosának.

Egyéb gyógyszerek és az Akeega
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az Akeega

befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja az Akeega hatását.

Az olyan gyógyszerekkel végzett kezelés, amelyek leállítják a szervezet tesztoszteron termelését, növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:
- amelyeket a szívritmuszavarok kezelésére alkalmaznak (pl. kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol);
- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát (pl. metadon), fájdalomcsillapításra és gyógyszerhozzászokás miatti méregtelenítés során alkalmazzák; moxifloxacin, egy antibiotikum; antipszichotikumok, súlyos mentális betegségekben alkalmazzák.

Mondja el kezelőorvosának, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Az étel hatása az Akeega-ra
- Ezt a gyógyszert tilos étkezés közben bevenni (lásd 3. pont, „Az Akeega szedése”), mivel ez növelheti Önnél a mellékhatások kockázatát.

Terhesség és szoptatás
Az Akeega nem alkalmazható nőknél.
- Ez a gyógyszer károsíthatja a születendő gyermeket, ha azt terhes nő veszi be.
- Terhes vagy fogamzóképes nőknek kesztyűt kell viselniük, ha hozzá kell nyúlniuk az Akeega-hoz, vagy teendőjük van vele.

Fogamzásgátlás az Akeega-t szedő férfiaknál:
- Ha Önnek szexuális kapcsolata van egy olyan nővel, aki teherbe eshet, használjon óvszert és egy másik, hatékony fogamzásgátló módszert. Alkalmazzon fogamzásgátlást a kezelés alatt és annak leállítása után még 4 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van a fogamzásgátlással kapcsolatban.
- Ha Önnek egy terhes nővel van szexuális kapcsolata – a születendő gyermek védelme érdekében használjon óvszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Akeega szedésétől gyengének, dekoncentráltnak, fáradtnak érezheti magát vagy szédülhet. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Az Akeega laktózt és nátriumot tartalmaz
- Az Akeega laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- A készítmény adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Akeega-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?
A javasolt kezdő adag naponta egyszer 200 mg/1000 mg (kettő tabletta).

Az Akeega bevétele
- Ezt a gyógyszer szájon át vegye be.
- **Ne étkezés közben vegye be az Akeega-t!**

- Az Akeega tablettákat egyetlen adagban, naponta egyszer, éhgyomorra kell bevenni, **legalább egy órával étkezés előtt, vagy legalább két órával étkezés után** (lásd 2. pont, „Az étel hatása az Akeega-ra”).
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat! Ez biztosítja, hogy a gyógyszer a lehető legjobban hasson.
- Az Akeega-t egy prednizonnak vagy prednizolonnak nevezett gyógyszerrel együtt kell szedni.
  - Az prednizont vagy prednizolont pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.
  - A prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell, amíg az Akeega-t szedi.
  - Előfordulhat, hogy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot esetén változtatni kell az Ön által szedett prednizon vagy prednizolon mennyiségén. Kezelőorvosa szólni fog Önnek, ha változtatnia kell az Ön által szedett prednizon vagy prednizolon mennyiségén. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír, amíg Ön az Akeega-t szedi.

Ha az előírtnál több Akeega-t vett be
Ha az előírtnál több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához. Megemelkedhet Önnél a mellékhatások kockázata.

Ha elfelejtette bevenni az Akeega-t
Ha elfelejti bevenni az Akeega-t vagy a prednizont, illetve a prednizolont, vegye be a szokásos adagot, amint eszébe jut, ugyanazon a napon.

Ha több mint egy napig elfelejti bevenni az Akeega-t vagy a prednizont, illetve prednizolont, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja az Akeega szedését
Ne hagyja abba az Akeega vagy a prednizon, illetve prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások
Hagyja abba az Akeega szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- Véraláfutás vagy a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzés, ha megsérti magát – ezek az alacsony vérlemezkeszám tünetei lehetnek (trombocitopénia).
- Légszomj, nagyfokú fáradtság, sápadt bőr vagy gyors szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám tünetei lehetnek (vérszegénység).
- Láz vagy fertőzés – az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) növelheti Önnél a fertőzés kockázatát. A tünetek közé tartozhat a láz, hidegrázás, gyengeségérzés vagy zavartság, köhögés,

vizeléskor jelentkező fájdalom vagy égő érzés. Bizonyos fertőzések súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek.
- Izomgyengeség, izomrángás vagy szívdobogásérzés (palpitáció). Ezek annak a tünetei lehetnek, hogy a vérében alacsony a kálium szintje (hipokalémia).
- Az „alkalikus foszfatáz” nevű enzim emelkedett szintje a vérben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) – az Akeega alkalmazása mellett nem számoltak be róla, de a niraparib vagy az abirateron-acetát (az Akeega összetevői) alkalmazása mellett jelentették:
- Allergiás reakció (beleértve a súlyos allergiás reakciót is, ami életveszélyes lehet). Ezek a jelek utalhatnak rá: kiemelkedő és viszkető bőrkiütés (csalánkiütés) és duzzanat – néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), ami nehézlégzést, valamint ájulást vagy tudatvesztést okoz.
- A vérnyomás hirtelen megemelkedése, ami sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot lehet, ami szervek károsodásához vezethet vagy életveszélyes lehet.

Egyéb mellékhatások
Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen egyéb mellékhatást észlel. Ezek közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- húgyúti fertőzés,
- a fehérvérsejtek alacsony száma (leukopénia), ami vérvizsgálattal mutatható ki,
- a fehérvérsejtek egy fajtájának alacsony száma (limfopénia), ami vérvizsgálattal mutatható ki,
- magas vérnyomás,
- csökkent étvágy,
- alvászavar (inszomnia),
- szédülés,
- légszomj,
- hasi fájdalom,
- székrekedés,
- hányinger,
- hányás,
- hátfájás,
- ízületi fájdalom,
- nagyfokú fáradtság,
- gyengeségérzés,
- magas vércukorszint,
- fogyás,
- a kezek, bokák vagy lábak dagadása,
- emelkedett kreatininszint a vérben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- tüdőgyulladás,
- a tüdők fertőzése (bronhitisz),
- az orr és a torok fertőzése (nazofaringitisz),
- a zsírok egy fajtájának magas szintje a vérben (hipertrigliceridémia),
- depresszió,
- szorongás,
- fejfájás,
- gyors szívverés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés (szívdobogásérzés),
- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció),
- szívelégtelenség, ami légszomjat és a lábak megduzzadását okozza,
- szívroham,
- kellemetlen érzés a mellkasban, amit gyakran fizikai aktivitás idéz elő,
- köhögés,

- vérrög a tüdőkben, ami mellkasi fájdalmat és légszomjat okoz,
- gyulladt tüdők,
- emésztési zavar,
- hasmenés,
- puffadás,
- szájpenész,
- szájszárazság,
- májelégtelenség,
- bőrkiütés,
- izomfájdalom,
- vér a vizeletben,
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz nevű enzim emelkedett szintje a vérben,
- a glutamát-piruvát-transzamináz nevű enzim emelkedett szintje a vérben,
- csonttörések.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a húgyutakból kiinduló, testszerte elterjedő súlyos fertőzés (vérmérgezés),
- gyulladt szemek (kötőhártyagyulladás),
- zavartság,
- az ízérzés megváltozása,
- kóros EKG (elektrokardiogram), ami szívbetegségek jele lehet,
- orrvérzés,
- a szervezetben lévő üregek, mint például az orr, a szájüreg vagy az emésztőrendszer belső falát borító védőréteg gyulladása,
- a bőr napfénnyel szembeni, fokozott érzékenysége,
- emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint a vérében.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) – az Akeega alkalmazása mellett nem, de a niraparib vagy az abirateron-acetát (az Akeega összetevői) alkalmazása mellett jelentették a következőket:
- minden fajta vérsejt alacsony száma (páncitopénia),
- az agy egy betegsége, ami olyan tünetekkel jár, mint a görcsrohamok, fejfájás, zavartság és a látásban bekövetkező változások (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma vagy PRES), ami egy sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot, ami szervek károsodásához vezethet, vagy életveszélyes is lehet,
- mellékvese problémák (a só- és vízháztartás problémáival összefüggésben), amikor túl kevés hormon termelődik, ami olyan problémákat okozhat, mint például a gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, kiszáradás és bőrelváltozások,
- gondolkodási zavar, információkra való visszaemlékezés vagy problémák megoldásának nehézsége (kognitív károsodás),
- a tüdők gyulladását okozó allergiás reakció (allergiás alveolítisz),
- allergiás reakció,
- izombetegség (miopátia), ami izomgyengeséget, izommerevséget vagy izomgörcsöket okozhat,
- az izomszövet szétesése (rabdomiolízis), ami izomgörcsöket vagy fájdalmat, fáradtságot és sötét vizeletet okozhat.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Akeega-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon (buborékcsomagolás, belső kartontok, külső kartontok és kartondoboz) és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Akeega?

- A készítmény hatóanyagai a niraparib és az abirateron-acetát. 100 mg niraparibot és 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.
- A tabletta mag egyéb összetevői a vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, hipromellóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát. A filmbevonat vörös vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172), nátrium-lauril-szulfátot, glicerin-monokaprilokaprátot, poli(vinil-alkoholt), talkumot és titán-dioxidot (E171) tartalmaz (lásd 2. pont, „Az Akeega laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Akeega külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Akeega filmbevonatú tabletta narancssárga, ovális tabletta, egyik oldalán „N100 A” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala sima.

28 napos kartondobozonként 56 filmtablettát tartalmaz, kettő darab, egyenként 28 filmtablettát tartalmazó kartontok csomagolásban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.