

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 50 mg af niraparibi og 500 mg af abirateron acetati sem jafngildir 446 mg af abirateroni.

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi og 500 mg af abirateron acetati sem jafngildir 446 mg af abirateroni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 241 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Gul-appelsínugular eða gulbrúnar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (22 mm x 11 mm) með „N 50 A“ áletrað á aðra hliðina og hin hliðin er auð.

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugular sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (22 mm x 11 mm) með „N 100 A“ áletrað á aðra hliðina og hin hliðin er auð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Akeega er ætlað ásamt prednisóni eða prednisólóni:

- í samsettri meðferð með andrógenbælandi meðferð til meðhöndlunar hjá fullorðnum sjúklingum með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)) og með BRCA 1/2 stökkbreytingar (kímlínu og/eða líkamsfrumu).
- til meðhöndlunar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)) og með BRCA 1/2 stökkbreytingar (kímlínu og/eða líkamsfrumu), þegar krabbameinslyfjameðferð á ekki við klínískt.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknir með reynslu af meðferð krabbameins í blöðruhálskirtli á að hefja og hafa umsjón með meðferð með Akeega ásamt prednisóni eða prednisólóni.

Áður en meðferð með Akeega hefst hjá fullorðnum sjúklingum:

- með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum verður að staðfesta BRCA stöðu með gildaðri prófunaraðferð (sjá kafla 5.1).

- með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð verður að staðfesta jákvæða BRCA stöðu með gildaðri prófunaraðferð (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af Akeega er 200 mg/1.000 mg (tvær 100 mg niraparib/500 mg abirateron acetat töflur) sem stakur dagskammtur tekinn u.þ.b. á sama tíma dag hvern (sjá „Lyfjagjöf“ hér á eftir). Fyrir skammtaminnkun eru 50 mg/500 mg töflur fáanlegar.

Eistnabælingu með hliðstæðu gónadótropín leysihormóns (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) á að halda áfram meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum þar sem eistnabæling hefur ekki verið gerð með skurðaðgerð.

Skömmun prednisóns eða prednisólons

Akeega er notað ásamt 5 mg af prednisóni eða prednisólóni daglega við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Akeega er notað ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni daglega við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð.

Meðferðarlengd

Sjúklingar eiga að fá meðferð þar til sjúkdómurinn ágerist eða eiturvefkanri verða óásættanlegar.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur Akeega, prednisóns eða prednisólons gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er sama dag og halda síðan venjulegri áætlun áfram næsta dag. Ekki má taka viðbótartöflur til þess að bæta upp skammt sem gleymdist.

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Aukaverkanir aðrar en á blóð

Hjá sjúklingum sem fá ≥ 3 . stigs aukaverkanir aðrar en á blóð á að gera hlé á meðferð og hefja viðeigandi meðhöndlun (sjá kafla 4.4). Meðferð með Akeega á ekki að hefja á ný fyrr en einkenni eiturvekana hafa gengið til baka að 1. stigi eða upphafsgildi.

Aukaverkanir á blóð

Hjá sjúklingum sem fá ≥ 3 . stigs eða óbærilegar eiturvekanir á blóð á að gera hlé á skömmum Akeega frekar en að hætta meðferð og íhuga stuðningsmeðferð. Hætta á meðferð með Akeega fyrir fullt og allt ef eiturvekanir á blóð hafa ekki gengið til baka að ásættanlegu gildi innan 28 daga á tímabilinu þegar hlé er gert á meðferð.

Leiðbeiningar um breytingar á skömmum vegna blóðflagnafæðar og daufkyrningafæðar eru í töflu 1.

Tafla 1: Leiðbeiningar um breytingar á skömmum vegna blóðflagnafæðar og daufkyrningafæðar

1. stig	Engin breyting, íhuga á vikulegt eftirlit.
2. stig	Eftirlit minnst vikulega og íhuga að fresta Akeega meðferð þangað til aukaverkanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. ¹ Hefja meðferð með Akeega á ný með ráðleggingum um vikulegt eftirlit í 28 daga eftir að meðferð er hafin á ný.
≥ 3 . stig	Fresta meðferð með Akeega og eftirlit minnst vikulega þangað til gildi blóðflagna og daufkyrninga hafa gengið til baka að 1. stigi eða upphafsgildi. ¹ Hefja þá meðferð með Akeega á ný eða nota tvær töflur í minni styrkleika (50 mg/500 mg) ef við á. Vikuleg blóðkornatalning er ráðlögð í 28 daga eftir að meðferð er hafin á ný eða byrjað er með minni styrkleika (tvær 50 mg/500 mg töflur). Sjá „Ráðlagt eftirlit“ hér á eftir fyrir frekari upplýsingar um lífrarstarfsemi þegar byrjað er með minni styrkleikann .

≥ 3. stig kemur fram öðru sinni	Fresta meðferð með Akeega og eftirlit minnst vikulega þangað til gildi blóðflagna og/eða daufkyrninga hafa gengið til baka að 1. stigi. Við frekari meðferð á að byrja með tvær töflur í minni styrkleika (50 mg/500 mg). Vikulegt eftirlit er ráðlagt í 28 daga eftir að meðferð er hafin á ný með minni styrkleika Akeega. Sjá „Ráðlagt eftirlit“ hér á eftir fyrir frekari upplýsingar um lifrarstarfsemi þegar byrjað er með minni styrkleikann (tvær 50 mg/500 mg töflur). Ef sjúklingur var þegar á minni styrkleika Akeega taflna (50 mg/500 mg) á að íhuga að hætta meðferð.
≥ 3. stig kemur fram í þriðja sinn	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.

¹ Meðan á hléi á Akeega meðferð stendur getur læknirinn íhugað gjöf abirateron acetats og prednisóns eða prednisólons til að viðhalda daglegum skammti af abirateron acetati (sjá lyfjaupplýsingar fyrir abirateron acetat).

Frekari skömmun með Akeega má aðeins hefja á ný þegar eiturvekanir vegna blóðflagnafæðar og daufkyrningafæðar hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi. Meðferð má hefja á ný með minni styrkleika Akeega 50 mg/500 mg (2 töflur). Sjá algengustu aukaverkanirnar í kafla 4.8.

Við ≥ 3. stigs blóðleysi á að gera hlé á meðferð Akeega og veita stuðningsmeðferð þangað til aukaverkunin hefur gengið til baka að ≤ 2. stigi. Íhuga á skammtaminnkun (tvær 50 mg/500 mg töflur) ef blóðleysi er viðvarandi samkvæmt klínísku mati. Leiðbeiningar um breytingar á skömmum vegna blóðleysis eru í töflu 2.

Tafla 2: Leiðbeiningar um breytingar á skömmum vegna blóðleysis

1. stig	Engin breyting, íhuga á vikulegt eftirlit.
2. stig	Eftirlit minnst vikulega í 28 daga ef upphafsgildi blóðleysis var ≤ 1. stig.
≥ 3. stig	Fresta meðferð með Akeega¹ og veita stuðningsmeðferð með a.m.k. vikulegu eftirliti þangað til aukaverkun hefur gengið til baka að ≤ 2. stigi. Íhuga á skammtaminnkun [tvær töflur í minni styrkleika (50 mg/500 mg)] ef blóðleysi er viðvarandi samkvæmt klínísku mati. Sjá „Ráðlagt eftirlit“ hér á eftir fyrir frekari upplýsingar um lifrarstarfsemi þegar byrjað er með minni styrkleikann.
≥ 3. stig kemur fram öðru sinni	Fresta meðferð með Akeega og veita stuðningsmeðferð með a.m.k. vikulegu eftirliti þangað til aukaverkun hefur gengið til baka að ≤ 2. stigi. Við frekari meðferð á að byrja með tvær töflur í minni styrkleika (50 mg/500 mg). Vikulegt eftirlit er ráðlagt í 28 daga eftir að meðferð er hafin á ný með minni styrkleika Akeega. Sjá „Ráðlagt eftirlit“ hér á eftir fyrir frekari upplýsingar um lifrarstarfsemi þegar byrjað er með minni styrkleikann. Ef sjúklingur var þegar á minni styrkleika Akeega taflna (50 mg/500 mg) á að íhuga að hætta meðferð.
≥ 3. stig kemur fram í þriðja sinn	Íhuga á að hætta meðferð með Akeega samkvæmt klínísku mati.

¹ Meðan á hléi á Akeega meðferð stendur getur læknirinn íhugað gjöf abirateron acetats og prednisóns eða prednisólons til að viðhalda daglegum skammti af abirateron acetati (sjá lyfjaupplýsingar fyrir abirateron acetat).

Eiturverkanir á lifur

Hjá sjúklingum sem fá ≥ 3. stigs eiturvekanir á lifur (aukinn alanín amínótransferasi [ALAT] eða aspartat amínótransferasi [ASAT] umfram 5 föld eðlileg efri mörk [ULN]) á að gera á hlé á meðferð með Akeega og fylgjast náið með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aðeins má hefja meðferð á ný ef lifrarpróf sjúklings hafa gengið til baka að upphafsgildi og þá með minni skammti, einni Akeega töflu í venjulegum styrkleika (sem jafngildir 100 mg niraparib/500 mg abirateron acetat). Hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð að nýju á að fylgjast með transamínösum í sermi a.m.k. á tveggja vikna fresti í þrjá mánuði og síðan mánaðarlega. Ef eiturveirkanir á lifur koma aftur fram með minni skammti sem er 100 mg/500 mg á dag (1 tafla) á að hætta meðferð með Akeega.

Við verulegar eiturveirkanir á lifur (ALAT eða ASAT 20 föld ULN) meðan á meðferð með Akeega stendur, á að hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Meðferð með Akeega á að hætta fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá samhliða ALAT hækkun sem er meiri en $3 \times \text{ULN}$ og heildarbilirúbín hærri en $2 \times \text{ULN}$ þegar hvorki gallstífla né aðrar orsakir samhliða hækkunar eru til staðar (sjá kafla 4.4).

Ráðlagt eftirlit

Áður en meðferð hefst á að gera fulla blóðrannsókn, vikulega fyrsta mánuðinn, á tveggja vikna fresti næstu tvo mánuði og í kjölfarið mánaðarlegt eftirlit fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð það sem eftir er meðferðar til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum allra blóðgilda (sjá kafla 4.4).

Mæla á amínótransferasa og heildarbilirúbín í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og í kjölfarið mánaðarlega fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð það sem eftir er meðferðar. Þegar byrjað er með minni styrkleika Akeega (tvær 50 mg/500 mg töflur) eftir hlé á meðferð, á að hafa eftirlit með lifrarstarfsemi á tveggja vikna fresti í sex vikur vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir abirateroni (sjá kafla 5.2) áður en reglulegt eftirlit er hafið á ný. Fylgjast á með kalíum í sermi mánaðarlega fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð það sem eftir er meðferðar (sjá kafla 4.4).

Fylgjast á með blóðþrýstingi vikulega fyrstu tvo mánuðina, mánaðarlega fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð það sem eftir er meðferðar.

Hjá sjúklingum sem eru með blóðkalíumlækkun fyrir eða þar sem blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Akeega stendur á að íhuga að viðhalda kalíumgildi sjúklings $\geq 4,0$ mM.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem eru með vægt skerta lifrarstarfsemi fyrir. (Child-Pugh flokkur A). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun endurtekinna skammta Akeega hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C). Ekki er hægt að segja fyrir um skammtaaðlögun. Gæta á varúðar við mat á notkun Akeega hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi þar sem ávinningur á tvímælalaust að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Akeega hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi, samt sem áður þarf að fylgjast náið með öryggi við meðalskerta nýrnastarfsemi vegna hugsanlega aukinnar útsetningar fyrir niraparibi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Akeega hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun, aðeins má nota Akeega hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta og fylgjast á náið með sjúklingnum með tilliti til nýrnastarfsemi og aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Akeega á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Akeega er ætlað til inntöku.

Töflurnar verður að taka sem stakan skammt einu sinni á dag. Akeega á að taka á fastandi maga, minnst 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð (sjá kafla 5.2). Fyrir hámarks frásog verður að gleypa Akeega töflur heilar með vatni, þær má ekki brjóta, mylja eða tyggja.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Konur sem eru þungaðar eða geta orðið þungaðar eiga að vera með hanska þegar töflurnar eru handleiknar (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Konur sem eru þungaðar eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

Verulega skert lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur C (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)].

Akeega ásamt prednisóni eða prednisólóni má ekki nota samhliða Ra-223 meðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir á blóð

Greint hefur verið frá aukaverkunum á blóð (blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð) hjá sjúklingum sem fá Akeega (sjá kafla 4.2).

Full blóðrannsókn er ráðlögð vikulega fyrsta mánuðinn, á tveggja vikna fresti næstu tvo mánuði og í kjölfarið mánaðarlegt eftirlit fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð það sem eftir er meðferðar til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á öllum blóðgildum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2).

Byggt á einstaklingsbundnum rannsóknagildum getur vikulegt eftirlit í tvo mánuði átt rétt á sér.

Ef sjúklingur fær verulegar viðvarandi eiturvekanir á blóð þ.m.t. blóðfrumnafæð sem gengur ekki til baka innan 28 daga eftir að hlé hefur veið gert á meðferð á að hætta meðferð með Akeega.

Vegna hættu á blóðflagnafæð á að nota önnur lyf sem þekkt er að dragi úr fjölda blóðflagna með varúð hjá sjúklingum sem nota Akeega (sjá kafla 4.8).

Þegar byrjað er með minni styrkleika Akeega (tvær 50 mg/500 mg töflur) eftir hlé á meðferð vegna aukaverkana á blóð, á að hafa eftirlit með lifrarstarfsemi á tveggja vikna fresti í sex vikur vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir abirateroni (sjá kafla 5.2) áður en reglulegt eftirlit er hafið á ný (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Akeega getur valdið háþrýstingi og ná á fullnægjandi stjórn á háþrýstingi sem fyrir er áður en meðferð með Akeega hefst. Fylgjast á með blóðþrýstingi minnst vikulega í tvo mánuði og í kjölfarið mánaðarlegt eftirlit fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð meðan á meðferð með Akeega stendur.

Blóðkalíumlækkun, vökvasöfnun og aukaverkanir á hjarta og æðar vegna saltsteraofgnóttar

Akeega getur valdið blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun (sjá kafla 4.8) sem er afleiðing aukinnar þéttni saltstera vegna CYP17 hömlunar (sjá kafla 5.1). Samhliðagjöf barkstera bælir nýrilbarkar-kveikju (ACTH) sem dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana. Gæta á varúðar við meðferð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við blóðkalíumlækkun (t.d. sjúklingar á hjartaglykósíðum) eða vökvasöfnun (t.d. sjúklingar með hjartabilun, verulega eða hvíkula hjartaöng, nýlegt hjartadrep eða hjartsláttaróreglu frá sleglum og sjúklingum með verulega skerta

nýrnastarfsemi). Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun í tengslum við Akeega meðferð. Leiðréttu þarf og ná stjórn á blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun.

Áður en meðferð hefst hjá sjúklingum með verulega hættu á hjartabilun (t.d. sögu um hjartabilun eða ástand eins og blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta), þarf að meðhöndla hjartabilun og bæta hjartastarfsemi. Fylgjast á með vökvasöfnun (þyngdaraukning, bjúgur á útlimum) og öðrum teiknum og einkennum hjartabilunar á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuðina, síðan mánaðarlega og leiðréttu frávík. Akeega á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma.

Hámarka á meðferð vegna áhættuþátta fyrir hjarta (m.a. háþrýstingur, blóðfituröskun og sykursýki) hjá sjúklingum sem fá Akeega og fylgjast á með þessum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna hjartasjúkdóms.

Abirateron acetat, annað innihaldsefni Akeega, hækkar gildi saltstera og hefur í för með sér hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Öfgnótt saltstera getur valdið háþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun. Fyrri andrógenbælandi meðferð sem og hækkingu aldurs eru viðbótaráhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsfalls. Í AMPLITUDE og MAGNITUDE rannsóknunum voru sjúklingar með klínískt marktækan hjartasjúkdóm sem lýsti sér með hjartadrepum, slag- og bláæðasega á síðustu 6 mánuðum, verulegri eða hvikulli hjartaöng eða hjartabilun í NYHA flokki II til IV eða mælingu útfallsbrots hjarta < 50% útilokaðir frá þátttöku. Klínískt ástand sjúklinga með sögu um hjartabilun þarf að vera sem ákjósanlegast og meðhöndla á einkenni á viðeigandi hátt. Ef klínískt marktækt dregur úr hjartastarfsemi á að íhuga að hætta meðferð með Akeega.

Sýkingar

Í bæði AMPLITUDE og MAGNITUDE rannsóknunum komu fram svæsnar sýkingar, m.a. COVID-19 sýkingar sem reyndust banvænar, oftar fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Akeega.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkinga. Svæsnar sýkingar geta komið fram þótt ekki sé um dauðfyrirgæfð og/eða hvítornafæð að ræða.

Lungnasegarek

Í bæði AMPLITUDE og MAGNITUDE rannsóknunum var greint frá hærri tíðni lungnasegareks hjá sjúklingum sem fengu Akeega en hjá samanburðarhópi. Sjúklingar með sögu um lungnasegarek eða bláæðasega geta verið í meiri hættu á frekari tilvikum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna lungnasegareks. Ef klínísk einkenni lungnasegareks koma fram á að meta sjúklinga tafarlaust og veita viðeigandi meðferð.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er mjög sjaldgæf tímabundin röskun frá taugum þar sem einkenni geta komið fljótt fram m.a. flog, höfuðverkur, breytt geðrænt ástand, sjóntruflanir eða barkarblinda með eða án tengdum háþrýstingi. Greining á afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni þarf að staðfesta með heilamynd helst með segulömun.

Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum sem fá 300 mg af niraparíbi (innihaldsefni Akeega) sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum. Í bæði AMPLITUDE og MAGNITUDE rannsóknunum hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá 200 mg af niraparíbi var ekki greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni.

Ef afturkræft aftara heilakvillaheilkenni kemur fram á að hætta meðferð með Akeega fyrir fullt og allt og hefja viðeigandi meðferð.

Eiturverkanir á lifur og skert lifrastarfsemi

Eiturverkanir á lifur hafa komið fram sem mikilvæg þekkt hættu með tilliti til abirateron acetats, innihaldsefni Akeega. Verkunarháttur abirateron acetats fyrir eiturverkunum á lifur er ekki að fullu þekktur. Sjúklingar með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (NCI flokkun) og sjúklingar með Child-Turcotte-Pugh flokk B og C voru útilokaðir frá rannsóknum á Akeega samsettu lyfi.

Í öllum klínísku rannsóknunum fyrir Akeega var hættan á eiturverkunum á lifur lágmörkuð með því að útiloka þátttöku sjúklinga með lifrabólgu eða verulega óeðlileg lifrargildi við upphaf rannsókna (heildarbilirúbín í sermi $> 1,5 \times \text{ULN}$ eða tengt bilirúbín $> 1 \times \text{ULN}$ og ASAT eða ALAT $> 3 \times \text{ULN}$).

Umtalsverð aukning lifrarensíma sem leiddi til þess að hlé var gert á meðferð eða meðferð var hætt kom fram í klínískum rannsóknum, þó þetta gerðist mjög sjaldan (sjá kafla 4.8). Mæla á þéttni amínó-transamínasa og heildarbilirúbíns í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og mánaðarlega eftir það fyrsta árið og síðan annan hvern mánuð meðan á meðferðinni stendur. Þegar byrjað er með minni styrkleika Akeega (tvær 50 mg/500 mg töflur) eftir hlé á meðferð, á að hafa eftirlit með lifrarstarfsemi á tveggja vikna fresti í sex vikur vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir abirateroni (sjá kafla 5.2) áður en reglulegt eftirlit er hafið á ný. Ef klínísk einkenni eða vísbendingar um eiturverkanir á lifur koma fram á tafarlaust að mæla transamínasa í sermi. Komi fram aukning á amínótransferösom hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með Akeega skal tafarlaust ná stjórn á því með því að gera hlé á meðferð. Ef ALAT eða ASAT fer á einhverjum tímupunkti yfir 5 föld ULN á að gera hlé á meðferð með Akeega og fylgjast náið með lifrarstarfsemi. Aðeins má hefja meðferð að nýju þegar niðurstöður lifrarprófa hafa náð upphaflegum gildum hjá sjúklingi og þá með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Hætta á meðferð fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með ALAT eða ASAT hækkun $> 20 \times \text{ULN}$. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með samhliða hækkun ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ og heildarbilirúbíns $> 2 \times \text{ULN}$ þegar ekki er um galleppu að ræða eða aðrar orsakir samhliða hækkunar.

Ef verulegar eiturverkanir á lifur koma fram (ALAT eða ASAT 20 föld ULN) hvenær sem er á meðferðartímanum á að hætta meðferð með Akeega fyrir fullt og allt.

Sjúklingar með virka lifrabólgu af völdum veira eða með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum þannig að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Akeega hjá þessum hóp.

Sýnt hefur verið fram á að meðalskert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða einhver ASAT og heildarbilirúbín $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$) auki altæka útsetningu fyrir abirateroni og niraparibi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt öryggi og verkun Akeega við endurtekna skammta hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta á varúðar við mat á notkun Akeega hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi þar sem ávinningur á tvímælalaust að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki á að nota Akeega hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Blóðsykurslækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurslækkun þegar abirateron acetat (innihaldsefni Akeega) ásamt prednisóni eða prednisólóni var gefið sjúklingum með sykursýki sem fá pioglitazon eða repaglinid (umbrottnar fyrir tilstilli CYP2C8) (sjá kafla 4.5). Þess vegna á að fylgjast með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

Mergrangvöxtur/brátt mergfrumuhvítblæði (MDS/AML)

Í rannsóknum á krabbameini í eggjastökkum hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af niraparibi (innihaldsefni Akeega) var greint frá MDS/AML þ.m.t. banvænum tilvikum.

Í bæði AMPLITUDE og MAGNITUDE rannsóknunum var greint frá tilvikum um MDS/AML hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu meðferð með 200 mg af niraparibi og 1.000 mg af abirateron acetati ásamt prednisóni eða prednisólóni.

Ef grunur er um MDS/AML eða ef langvarandi eiturverkanir á blóð hafa ekki gengið til baka við meðferðarhlé eða skammtaminnkun á að vísa sjúklingnum til sérfræðings í blóðsjúkdómum fyrir frekara mat. Við staðfest MDS/AML á að hætta meðferð með Akeega fyrir fullt og allt og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

Barksterameðferð hætt og viðbrögð við streituvaldandi aðstæðum

Gæta á varúðar og fylgjast með nýrnaheittum með tilliti til vanstarfsemi hjá sjúklingum sem hætta á meðferð með prednisóni eða prednisólóni. Ef meðferð með Akeega er haldið áfram eftir að barksterameðferð er hætt á að fylgjast með einkennum saltsteraofgnóttar hjá sjúklingum (sjá upplýsingar hér á undan).

Hjá sjúklingum sem eru á prednisóni eða prednisólóni og eru útsettir fyrir óvenjulegu álagi getur þurft að auka skammta barkstera fyrir og eftir slíkar aðstæður.

Beinþéttni

Minnkuð beinþéttni getur komið fram hjá karlmönnum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Notkun abirateron acetats (innihaldsefni Akeega) ásamt sykurstera getur aukið þessi áhrif.

Aukin beinbrot og dauðsföll við meðferð samhliða radíum (Ra) 223 díklóríði

Ekki má nota Akeega ásamt prednisóni eða prednisólóni samhliða Ra-223 meðferð (sjá kafla 4.3) vegna aukinnar hættu á beinbrotum og dauðsföllum hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án einkenna eða með væg einkenni eins og kom fram í klínískum rannsóknum á abirateron acetati, innihaldsefni Akeega.

Ráðlagt er að hefja ekki meðferð með Ra-223 fyrr en a.m.k. fimm dögum eftir síðustu gjöf Akeega ásamt prednisóni eða prednisólóni.

Blóðsykurshækkun

Notkun sykurstera getur aukið blóðsykurshækkun, því á að mæla blóðsykur reglulega hjá sjúklingum með sykursýki.

Áhrif á beinagrindarvöðva

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa hafa ekki komið fram hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með Akeega. Í rannsóknum á abirateron acetati (innihaldsefni Akeega) í einlyfjameðferð komu flest tilvikin fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og gengu til baka þegar meðferð með abirateron acetati var hætt. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með lyfjum sem þekkt er að tengjast vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Milliverkanir við önnur lyf

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja meðan á meðferð stendur, nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi, vegna hættu á skertri útsetningu fyrir abirateroni (sjá kafla 4.5).

Laktósi og natríum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir til að meta lyfjamilliverkanir við notkun Akeega. Milliverkanir sem hafa komið fram í rannsóknum með stökum innihaldsefnum Akeega (niraparibi eða abirateron acetati) ákvarða milliverkanir sem geta orðið með Akeega.

Áhrif annarra lyfja á niraparibi eða abirateron acetat

CYP3A4 virkjar og hemlar

Abirateron er CYP3A4 hvarfefni. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu formeðferð með rifampicíni, sem er öflugur CYP3A4 virkir, 600 mg daglega í sex daga og síðan

stakan 1.000 mg skammt af abirateron acetati, hafði meðalgildi AUC_{∞} í plasma fyrir abirateron minnkað um 55%. Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. fenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) meðan á meðferð með Akeega stendur nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi (sjá kafla 4.4).

Í annarri klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliðagjöf ketoconazols, sem er öflugur CYP3A4 hemill, engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf abiraterons.

Áhrif niraparibs eða abirateron acetats á önnur lyf CYP2D6 hvarfefni

Abirateron er CYP2D6 hemill. Í klínískri rannsókn sem gerð var til að ákvarða áhrif abirateron acetats ásamt prednisóni (AAP) á stakan skammt dextrometorfans, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst altæk útsetning (AUC) fyrir dextrometorfani u.þ.b. 2,9 falt. AUC_{24} fyrir dextrorfan, virka umbrotsefni dextrometorfans, jókst u.þ.b. 33%. Íhuga á skammtaminnkun lyfja með þröngan lækningalegan stuðul sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol.

CYP2C8 hvarfefni

Abirateron er CYP2C8 hemill. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir pioglitazon, sem er CYP2C8 hvarfefni, um 46% og AUC minnkaði um 10% fyrir hvort virka umbrotsefni pioglitazons, M-III og M-IV, þegar pioglitazon var gefið ásamt stökum 1.000 mg skammti af abirateron acetati. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast CYP2C8 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul ef það er notað samhliða Akeega vegna abirateron acetat innihaldsefnisins. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8 eru pioglitazon og repaglinid (sjá kafla 4.4).

Lyfhrifamilliverkanir

Akeega ásamt bóluefnum eða ónæmisbælandi lyfjum hefur ekki verið rannsakað.

Upplýsingar um notkun niraparib samhliða frumuskemmandi lyfjum eru takmarkaðar. Gæta á varúðar ef Akeega er notað samhliða lifandi eða lifandi-veikluðum bóluefnum, ónæmisbælandi lyfjum eða öðrum frumuskemmandi lyfjum.

Notkun ásamt lyfjum sem þekkt er að lengi QT bil

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT bil er ráðlagt að gæta varúðar þegar Akeega er gefið ásamt lyfjum sem þekkt er að lengi QT bil eða lyfjum sem geta valdið torsades de pointes, eins og lyf við hjartsláttartruflunum í flokki IA (t.d. quinidin, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv.

Notkun ásamt spironolactoni

Spironolacton binst við andrógenviðtaka og getur aukið gildi PSA (prostate specific antigen). Notkun ásamt Akeega er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Ekkert er þekkt hvort innihaldsefni Akeega eða umbrotsefni þeirra séu til staðar í sæði.

Meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir síðasta skammt Akeega:

- Nauðsynlegt er að nota smökk ef sjúklingur hefur kynmök við þungaða konu.
- Ef sjúklingur hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð er nauðsynlegt að nota smökk ásamt annarri öruggri getnaðarvörn.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Akeega er ekki ætlað konum (sjá kafla 4.3).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Akeega á meðgöngu. Akeega getur hugsanlega skaðað föstur samkvæmt verkunarhætti beggja innihaldsefnanna og niðurstöðum úr dýrarannsóknnum með abirateron acetati. Rannsóknir á þroska og eiturvekunum á æxlun hjá dýrum voru ekki gerðar með niraparíbi (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Akeega er ekki ætlað konum.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir með Akeega. Í dýrarannsóknnum var frjósemi hjá karlkyns dýrum skert með niraparíbi eða abirateron acetati en áhrifin gengu til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Akeega hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem taka Akeega geta fundið fyrir þróttleysi, þreytu, sundli eða einbeitingarferðleikum. Sjúklingar eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Heildaröryggi Akeega byggir á sameinuðum upplýsingum úr tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá 559 sjúklingum (AMPLITUDE (N=347) og MAGNITUDE hópur 1 (N=212)). Algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sem komu fram hjá >10% þeirra sem voru í niraparíb ásamt AAP rannsóknararminum voru blóðleysi (51,9%), háþrýstingur (40,1%), þreyta (39,7%), verkur í stoðkerfi (35,8%), hægðatregða (34,7%), ógleði (28,6%), blóðkalíumlækkun (22,0%), blóðflagnafæð (20,9%), daufkyrningafæð (19,7%), bjúgur (18,1%), sýkingar í öndunarfærum (17,7%), mæði (16,6%), uppköst (15,7%), minnkuð matarlyst (15,0%), hvítfrumnafæð (14,5%), hitakóf (14,1%), sundl (14,0%), þyngdartap (14,0%), kviðverkur (13,4%), blóðsykurshækkun (13,4%), svefnleysi (13,1%), niðurgangur (12,3%), eítílfrumnafæð (12,2%), höfuðverkur (12,0%), aukið kreatínín í blóði (11,8%), þvagfærasýking (11,8%), og hósti (10,4%). Algengustu 3.-4. stigs aukaverkanirnar voru blóðleysi (29,7%), háþrýstingur (22,7%), blóðkalíumlækkun (9,3%), daufkyrningafæð (8,4%), blóðflagnafæð (7,5%), og eítílfrumnafæð (5,2%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	mjög algengar	sýkingar í öndunarfærum ¹ , þvagfærasýking ²
	algengar	lungnabólga, sýking í meltingarfærum ³ , sýklasótt ⁴
	sjaldgæfar	húðsýking ⁵ , tárubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	sjaldgæfar	mergrangvöxtur/brátt mergfrumuhvítblæði
Blóð og eitlar	mjög algengar	blóðleysi, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, hvítornafæð, eítílfrumnafæð
	tíðni ekki þekkt	blóðfrumnafæð ⁶
Ónæmiskerfi	sjaldgæfar	ofnæmi ⁷
Innkirtlar	tíðni ekki þekkt	nýrnaheittuskerðing ⁸

Efnaskipti og næring	mjög algengar	minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun
	algengar	truflanir á fituefnaskiptum ⁹
Geðræn vandamál	mjög algengar	svefnleysi
	algengar	þunglyndi, kvíði, ringlunarástand
Taugakerfi	mjög algengar	sundl, höfuðverkur
	algengar	svefnhöfði, vitræn röskun, bragðskynstruflun ¹⁰
	tíðni ekki þekkt	afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) ⁶
Hjarta	algengar	hjärtabilun ¹¹ , hjartsláttartruflun ¹² , hjartaöng ¹³ hraðtaktur ¹⁴ , hjartsláttarónot
	sjaldgæfar	hjártadrep ¹⁵
Æðar	mjög algengar	háþrýstingur ¹⁶ , hitakóf
	tíðni ekki þekkt	bráður háþrýstingur ⁶
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mjög algengar	mæði ¹⁷ , hósti
	algengar	lungnasegarek, blóðnasir
	sjaldgæfar	millivefslungnabólga
	tíðni ekki þekkt	lungnablöðrubólga vegna ofnæmis ⁸
Meltingarfæri	mjög algengar	hægðatregða, ógleði, uppköst, kviðverkur ¹⁸ , niðurgangur
	algengar	magabólga, þaninn kviður, meltingartruflun, munnbólga, munnþurrkur
Lifur og gall	algengar	gallrauðadreyri
	sjaldgæfar	lifrabilun, lifrabólga ¹⁹
Húð og undirhúð	algengar	útbrot ²⁰ , kláði, ljósnæmisviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur	mjög algengar	verkur í stoðkerfi ²¹
	tíðni ekki þekkt	rákvöðvalýsa ⁸ , vöðvakvilli ⁸
Nýru og þvægfæri	algengar	blóð í þvagi, bráður nýrnaskaði
	sjaldgæfar	blæðing frá þvagrás
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar	þreyta ²² , þjúgur ²³
	algengar	brjóstverkur ekki frá hjarta
	sjaldgæfar	brjóstverkur, slímabólga
Rannsóknaniðurstöður	mjög algengar	þyngdartap, aukið kreatínín í blóði
	algengar	aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, aukið ASAT, aukið ALAT
	sjaldgæfar	QT-lenging á hjartalínuriti, aukinn gamma-glutamýltransferasi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	algengar	beinbrot ²⁴

¹ Felur í sér sýkingu í efri hluta öndunarfæra, sýkingu í neðri hluta öndunarfæra, barkakýlisbólgu, nefslímubólgu, berkjubólgu, nefkoksbólgu, veirusýkingu í öndunarfærum, barkakýlis- og kokbólgu, veirusýkingu í efri hluta öndunarfæra

² Felur í sér blöðrubólgu

³ Felur í sér maga- og garnabólgu, maga- og garnabólgu af völdum veiru, vélindisbólga af völdum sveppa, hvítsveppasýkingu í vélinda, hvítsveppasýking í munn og koki

⁴ Felur í sér þvagsýklasótt

⁵ Felur í sér streptokokkasýkingu

⁶ kom ekki fram með Akeega. Tilkynt fyrir einlyfjameðferð með niraparíbi

⁷ Ofnæmi án bráðafnæmis sást í AMPLITUDE. Ekki var tilkynt um bráðafnæmisviðbrögð í klínískum rannsóknum fyrir Akeega, en tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu fyrir einlyfjameðferð með niraparíbi.

⁸ Kom ekki fram með Akeega. Tilkynt eftir markaðssetningu fyrir einlyfjameðferð með abirateroni

⁹ Felur í sér blóðkólesteróhækkun, blóðþríglyseríðahækkun og blóðfituröskun

¹⁰ Felur í sér bragðskynsröskun

¹¹ Felur í sér bráða hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, lungnahjartastækkun, vanstarfsemi vinstri slegils

¹² Felur í sér gáttatif, aukaslög, aukaslög ofan slegils, slegilsaukaslög, skútasláttarglöp

¹³ Felur í sér kransæðasjúkdóm, brátt kransæðaheilkenni

¹⁴ Felur í sér skútahraðtakt, gáttahraðtakt

-
- 15 Felur í sér blóðþurrð í hjartavöðva
 - 16 Felur í sér slagbilsháþrýsting
 - 17 Felur í sér áreynslumæði
 - 18 Felur í sér verk ofarlega í kvið, verk neðarlega í kvið
 - 19 Felur í sér óeðlilega lifrarstarfsemi, bráða lifrabólgu, svæsna lifrabólgu, frumuleysingu í lifur, eiturvekanir á lifur
 - 20 Felur í sér roða, húðbólgu, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot
 - 21 Felur í sér liðverk, bakverk, vöðvaverk, óþægindi í stoðkerfi
 - 22 Felur í sér þróttleysi
 - 23 Felur í sér útlægan bjúg, þrota, andlitsbjúg, þrota í útlimum, þrota í andliti
 - 24 Felur í sér beinþynningu, rifbrot, brot á lærleggshálsi, lærleggsbrot, öklabrot, upphandleggsbrot, brot í sperrilegg, fótbrott, bringubeinsbrot, álagsbrot, handleggsbrot, brot í mjaðmarskál, geislabeinsbrot, brot á brjósthryggjarliðum og sköflungsbrott

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanirnar sem lýst er hér að neðan eru byggðar á sameinuðum gögnum úr tveimur 3. stigs rannsóknum hjá 559 sjúklingum (AMPLITUDE [n=347] og MAGNITUDE hópi 1 [n=212]).

Eiturvekanir á blóð

Eiturvekanir á blóð (blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð) þ.m.t. áhrif á rannsóknaniðurstöður eru algengustu aukaverkanirnar sem má rekja til niraparibs (innihaldsefni Akeega). Þessar eiturvekanir koma yfirleitt fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og síðan dregur úr tíðni þeirra.

Í MAGNITUDE og AMPLITUDE rannsóknunum voru eftirfarandi blóðgildi skilyrði fyrir þátttöku: heildarfjöldi daufkyrninga ≥ 1.500 frumur/ μ l; blóðflögur ≥ 100.000 frumur/ μ l og hemóglóbín ≥ 9 g/dl. Ráðin var bót á aukaverkunum á blóð með eftirliti á rannsóknaniðurstöðum og breytingum á skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðleysi

Blóðleysi var algengasta aukaverkunin (51,9%) og algengasta 3.-4. stigs aukaverkunin (29,7%). Blóðleysi kom fram snemma í meðferðinni (miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 64,5 dagar). Gert var hlé á meðferð hjá 26,1% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 13,6% sjúklinga. Blóðleysi var meðhöndlað með að minnsta kosti einni gjöf rauðra blóðkorna hjá 25,9% sjúklinga. Meðferð var hætt hjá 2,5% sjúklinga.

Blóðflagnafæð

Tilkynnt var um blóðflagnafæð hjá 20,9% sjúklinga sem fengu meðferð, en 7,5% sjúklinga fengu 3.-4. stigs blóðflagnafæð. Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og þar til blóðflagnafæð kom fyrst fram var 56 dagar. Blóðflagnafæð var meðhöndluð með skammtabreytingum (hlé á meðferð hjá 9,5% og skammtaminnkun hjá 1,6%) og blóðflagnagjöf (2,1%) þar sem það átti við (sjá kafla 4.2). Hjá 0,5% sjúklinga var meðferð hætt. Blóðflagnafæð og blæðingar sem ekki voru lífshættulegar komu fram hjá 2,3% sjúklinga.

Daufkyrningafæð

Tilkynnt var um daufkyrningafæð hjá 19,7% sjúklinga, þar af var tilkynnt um 3.-4. stigs daufkyrningafæð hjá 8,4% sjúklinga. Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og þar til daufkyrningafæð kom fyrst fram var 58 dagar. Daufkyrningafæð leiddi til þess að hlé var gert á meðferð hjá 8,9% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1,3%. Hjá 0,4% sjúklinga var meðferð hætt. Tilkynnt var um daufkyrningafæð og sýkingu hjá 2,5% sjúklinga.

Háþrýstingur

Háþrýstingur er aukaverkun beggja innihaldsefna Akeega og sjúklingar með ómeðhöndlaðan háþrýsting (viðvarandi slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða þanbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg) voru útilokaðir úr öllum rannsóknum á samsetta lyfinu.

Tilkynnt var um háþrýsting hjá 40,6% sjúklinga, þar af voru 22,9% með ≥ 3 . stigs háþrýsting. Miðgildi tíma þar til háþrýstingur kom fram var 70 dagar. Háþrýstingur var meðhöndlaður með gjöf viðbótarlyfja.

Ná á stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum áður en meðferð með Akeega hefst og fylgjast á með blóðþrýstingi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Áhrif á hjarta

Tíðni meðferðartengdra aukaverkana vegna hjartasjúkdóma (af öllum stigum) var sambærileg í báðum örmun rannsóknarinnar með niraparíbi ásamt AAP og lyfleysu ásamt AAP, fyrir utan hjartsláttartruflanir þar sem aukaverkanir sáust hjá 17,2% sjúklinga í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og hjá 7,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP (sjá kafla 4.4). Hærri tíðni hjartsláttartruflana var að mestu leyti vegna vægra tilvika hjartsláttarónota, hraðtaktar og hjartsláttartruflana. Miðgildi tíma þar til hjartsláttartruflanir komu fram var 150,5 dagar í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og 233,5 dagar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP. Hjartsláttartruflanir gengu til baka hjá 70,8% sjúklinga í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og hjá 72,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP.

Tíðni hjartabilunar (safnheiti) var 4,7% hjá hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP samanborið við 1,8% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP. Miðgildi tíma þar til hjartabilun kom fram var 359,5 dagar í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og 165,5 dagar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP. Hjartabilun gekk til baka hjá 42,3% sjúklinga í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og 40% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt við AAP.

Tíðni blóðþurrðarhjasjúkdóms (samheiti) var 5,4% í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP samanborið við 5,0% fyrir hópinn sem fékk lyfleysu ásamt AAP. Blóðþurrðarhjasjúkdómar voru m.a. hjartaöng, kransæðasjúkdómur eða kransæðaprenging, hjartadrep, óeðlilegar rannsóknarniðurstöður (eins og hækkað trópónín) og breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust blóðþurrðarhjasjúkdómi. Miðgildi tíma þar til blóðþurrðarhjasjúkdómar komu fram var 237,5 dagar í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og 322,5 dagar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP. Blóðþurrðarhjasjúkdómar gengu til baka hjá 73,3% sjúklinga í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og 67,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP.

Eiturverkanir á lifur

Heildartíðni eiturverkana á lifur var svipuð fyrir hópinn sem fékk niraparíbi ásamt AAP (13,6%) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP (17,5%) (sjá kafla 4.2 og 4.4). Meirihluti þessara tilvika voru lítilsháttar hækkanir á aminótransferösum. Hjá 2,0% sjúklinga komu fram 3. stigs tilvik í hópnum sem fékk niraparíbi ásamt AAP og einn (0,2%) sjúklingur með 4. stigs tilvik og einn (0,2%) sjúklingur var með 5. stigs tilvik. Tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,7%. Miðgildi tíma þar til eiturverkanir á lifur komu fram var 43 dagar. Eiturverkunum á lifur var meðhöndluð með hléi á skömmtum hjá 2,0% sjúklinga og minnka skammta hjá 0,7% sjúklingum. Hjá 0,5% sjúklinga var meðferð hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtun Akeega. Við ofskömmtun eiga læknar að fylgja hefðbundnum stuðningsaðgerðum og meðhöndla einkenni sjúklinga, þ.m.t. eftirlit með hjartsláttartruflunum, blóðkalíumlækkun og teiknum og einkennum vökvasöfnunar. Einnig á að meta lifrarstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK52.

Verkunarháttur

Akeega samanstendur af niraparíbi sem er pólý(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) hemill og abirateron acetati (forlyf abiraterons) sem er CYP17 hemill sem er marksækinn á tvö svæði æxlisgens hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð og sem eru með stökkbreytingar í genum sem annast samstæða endurröðunarviðgerðir (homologous recombination repair (HRR)).

Niraparib

Niraparib er hemill pólý(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) ensímanna PARP-1 og PARP-2 sem eiga þátt í viðgerðum á DNA. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að frumuskemmandi áhrif af völdum niraparíbs getur falið í sér hömlun á PARP ensímvirkni og aukið myndun PARP-DNA klósambanda sem valda DNA skemmdum, stýrðum frumudauða og frumudauða.

Abirateron acetat

Abirateron acetat umbrotnar *in vivo* í abirateron, sem hamlar lífefnamyndun andrógens. Nánar tiltekið er abirateron sértækur hemill á ensímið 17 α -hýdroxýlase/C17,20-lýasa (CYP17). Þetta ensím er tjáð og er nauðsynlegt í lífefnamyndun andrógena í æxlisvef í eistum, nýrnahettum og blöðruhálskirtli. CYP17 hvetur umbreytingu pregnenólóns og prógesteróns í testósterón forstigsefni, DHEA og andróstenedión, í hvoru tilviki fyrir sig, með 17 α -hýdroxýleringu og rofi á C17,20 tenginu. Hömlun á CYP17 leiðir einnig til aukinnar myndunar saltstera í nýrnahettum (sjá kafla 4.4).

Andrógennæmt krabbamein í blöðruhálskirtli svarar meðferð sem dregur úr andrógenþéttni. Andrógenbælandi meðferðir eins og meðferð með hliðstæðum leysihormóns gulbúshormóns (LHRH) eða eistanám dregur úr myndun andrógena í eistum en hefur ekki áhrif á andrógenmyndun í nýrnahettum eða í æxlinu. Meðferð með abirateroni acetati dregur úr magni testósteróns í sermi niður fyrir greinanleg gildi (með þeim mælitækjum sem eru almennt notuð) þegar það er gefið ásamt LHRH hliðstæðum (eða eftir eistanám).

Lyfhrif

Abirateron acetat

Abirateron dregur úr gildi testósteróns og annarra andrógena í sermi niður fyrir þau gildi sem nást með notkun LHRH hliðstæðum eingöngu eða með eistanámi. Þetta er vegna sértækrar hömlunar á CYP17 ensíminu sem er nauðsynlegt fyrir lífefnamyndun andrógens.

Verkun og öryggi

Verkun Akeega var staðfest í tveimur slembuðum fjölsetra 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, AMPLITUDE (rannsókn 67652000PCR3002), og hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, MAGNITUDE (rannsókn 64091742PCR3001).

Meðferð sjúklinga með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með BRCA 1/2 stökkbreytingar
AMPLITUDE er 3. stigs, slembuð, tvíblind, fjölþjóðleg samanburðarrannsókn með lyfleysu til að meta meðferð með samsetningu niraparíbs (200 mg) og abirateron acetats (1.000 mg) auk prednisóns (5 mg) daglega í samanburði við hefðbundna lyfjameðferð með abirateron acetati auk prednisóns (AAP) hjá 696 sjúklingum með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli og valdar HRR genabreytingar. Sjúklingar fengu annaðhvort niraparib ásamt AAP (N=348) eða lyfleysu ásamt AAP (N=348) til inntöku daglega, samkvæmt slembivali í hlutfallinu 1:1. Slembivalinu var lagskipt eftir HRR genabreytingum (BRCA2 samanborið við CDK12 samanborið við allar aðrar meinvaldandi stökkbreytingar), fyrri meðferð með docetaxeli við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli (já eða nei) og umfangi (rúmmáli) sjúkdóms þegar skimun fyrir rannsóknaða fól fram (mikið samanborið við lítið). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eiturverkun kom fram, eða fram að andláti.

Sjúklingar með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli og valdar HRR genabreytingar gátu hafa fengið áður ≤ 6 lotur með docetaxeli, ≤ 45 daga af fyrri meðferð með AAP, ≤ 6 mánuðir af andrógenbælandi meðferð, og allt að 2 vikna af ketókónazóli. Sjúklingar gátu einnig hafa fengið 1 meðferðarlotu með geislum og 1 skurðtækt úrræði til meðhöndlunar einkenna krabbameins í blöðruhálskirtli. Sjúklingar með smáfrumu- eða taugainnkirtlakrabbamein í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Hjá öllum sjúklingum voru gerðar prófanir á sýnum úr plasma, blóði og/eða æxlisvef með gilduðum næstu kynslóðar raðgreiningarprófum til að greina HRR stökkbreytingar í kímlínu og/eða líkamsfrumum. Alls voru 696 sjúklingar skráðir með að minnsta kosti eina af eftirfarandi stökkbreytingum (348 fengu Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Í rannsókninni voru 387 einstaklingar skráðir með BRCA1/2 stökkbreytingu (191 fengu Akeega). Að auki voru 309 sjúklingar sem ekki voru með BRCA1/2 stökkbreytingu (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 fengu Akeega). Við inngöngu í rannsóknina voru 68% sjúklinga með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnikorið 0, 31,0% sjúklinga með 1, og 1,0% sjúklinga með 2. Meirihluti sjúklinga fengu andrógenbælandi meðferð með GnRH-hliðstæðu (95,3%) og greint var frá brotnámi beggja eistna með skurðaðgerð hjá 6,5% sjúklinga. Sjúklingar sem höfðu ekki gengið undir eistanám fyrir meðferð héldu áfram að fá andrógenbælandi meðferð með GnRH-hliðstæðu.

Aðalendapunkturinn, lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu (rPFS), var skilgreindur sem sá tími sem hefur liðið frá dagsetningu slembiröðunar til dagsetningar fyrstu versnunar sjúkdóms kemur fram samkvæmt myndgreiningu og mati rannsóknaraðila, eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem kemur fyrir fram. Ákvarðandi þáttur um hvað versnun sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu þýddi var þegar fyrstu merki um versnun sást með beinaskanna (samkvæmt Prostate Cancer Working Group 3 skilyrðum (PCWG 3)) eða mjúkvæfsskaði sást í tölvusneiðmynd eða með segulómrannsókn (samkvæmt RECIST 1.1 skilyrðum). Tími fram að versnun einkenna (TSP) var skilgreindur sem sá tími sem hefur liðið frá dagsetningu slembiröðunar og þar til einkenni versna, sem fela í sér notkun á ytri geislameðferð vegna einkenna frá beinagrind- og mjaðmabeinum, krabbameinstengd sjúkratilvik, hafin er ný altæk meðferð við krabbameini, og aðrar krabbameinstengdar aðgerðir. Endapunktarnir voru formlegar prófaðir í röðinni rPFS, TSP og heildarlifun, og fyrir þá var leiðrétt fyrir margfeldni.

Lýðfræðilegir eiginleikar sjúklinga og eiginleikar þeirra í upphafi rannsóknar voru sambærilegir milli beggja meðferðarhópa í AMPLITUDE. Heildarmiðgildi aldurs við upphaf rannsóknar 67 ár (á bilinu 41-92) og 20,9% sjúklinga voru ≥ 75 ár. Í rannsóknarþýðinu voru 69,5% hvítir, 23,8% asískir, og 3,6% svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Greint var frá rómansk-amerískum uppruna hjá 12% sjúklinga. PSA við greiningu sjúkdóms var að miðgildi 107,00 mÍkróg/l (á bilinu 0,1-15.900,0) og flestir (82,2%) sjúklinga höfðu Gleason stig ≥ 8 . Við upphaf rannsóknar höfðu 98,2% meinvörp í beinum, 40,8% höfðu eingöngu meinvörp til staðar í beinum (án meinvarpa sjúkdómsins á öðrum stöðum), 16,5% höfðu meinvörp í líffærum (meinvörp í líffærum eins og lifur, lunga, eða nýrnahettu), og 49,6% höfðu meinvörp í eitlum. Meirihluti sjúklinga voru með sjúkdóm sem var mikill að umfangi (79,1%) og 20,9% voru með sjúkdóm sem var lítill að umfangi. Greint var frá fyrri meðferð með docetaxeli hjá 16,0% sjúklinga. Lyf sem hafa áhrif á beinþéttni (bisfosfónöt eða denosumab) voru notuð til meðferðar hjá 24,1% sjúklinga í hópnum sem fékk niraparib ásamt AAP og 23,0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt AAP.

Hjá BRCA þýðinu kom fram tölfraðileg marktæk bætning á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu (rPFS) að mati rannsóknaraðila hjá einstaklingum sem fengu meðferð með niraparibi ásamt AAP, samanborið við einstaklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt AAP.

Lykilniðurstöður verkunar hjá BRCA þýðinu eru tilgreindar í töflu 4. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu og metið af rannsóknaraðila hjá BRCA þýðinu er sýnt á mynd 1 og Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun er sýnt á mynd 2.

Tafla 4: Niðurstöður verkunar í BRCA þýðinu í AMPLITUDE rannsókninni

Endapunktur	Akeega+P ¹ (N=191)	Lyfleysa+AAP ¹ (N=196)
Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu ²		
Tilvik	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Miðgildi (95% öryggismörk) tíma fram að tilviki (mánuðir)	NE (41,20, NE)	25,99 (22,11; 41,17)
Hættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,515 (0,370; 0,717)	
p-gildi	<0,0001	
Tími fram að versnun einkenna ³		
Tilvik	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Miðgildi (95% öryggismörk) tíma fram að tilviki (mánuðir)	NE (NE, NE)	NE (39,72; NE)
Hættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,444 (0,290; 0,681)	
p-gildi	0,0001	
Heildarlifun ⁴		
Tilvik	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Miðgildi (95% öryggismörk) tíma fram að tilviki (mánuðir)	52,01 (44,98; NE)	47,61 (39,36; NE)
Hættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,799 (0,576; 1,109)	

¹ P=prednisón eða prednisólón

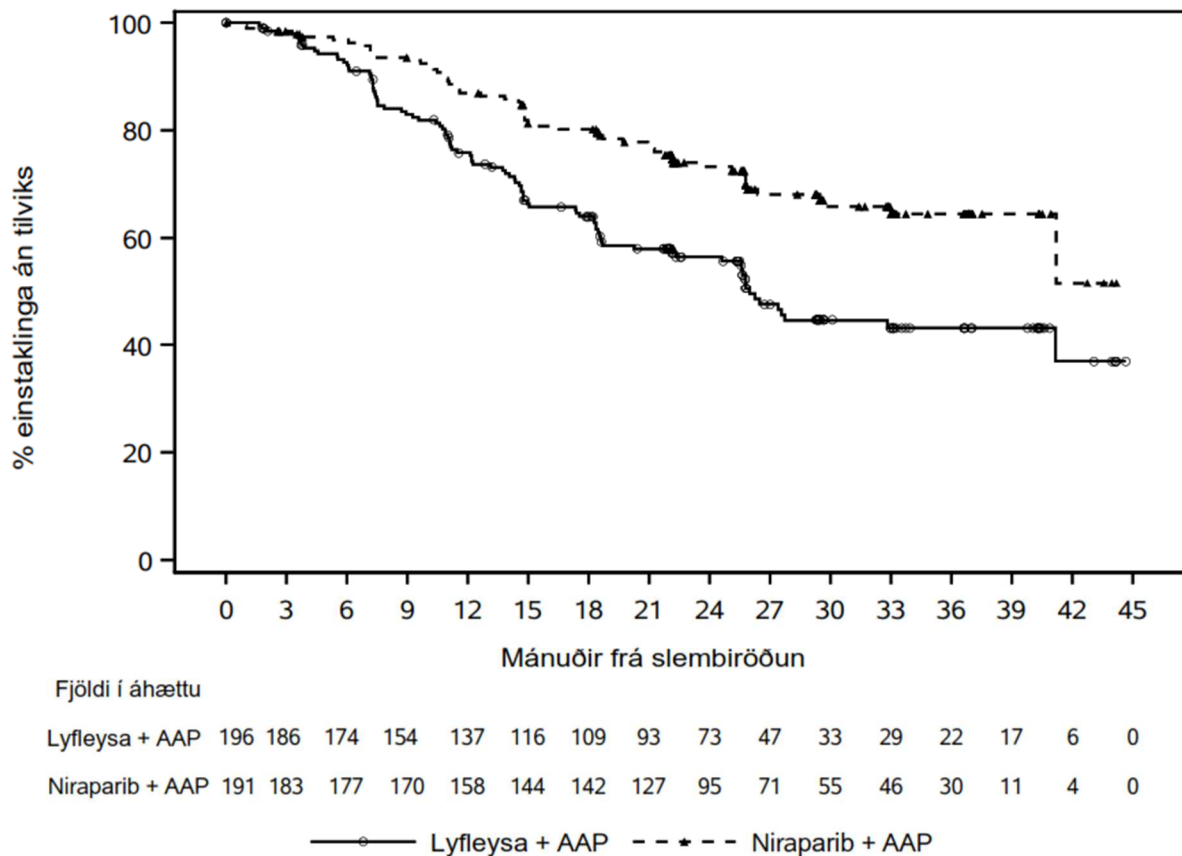
² Aðalgreining með lokadagsetningu gagna 7. janúar 2025, með miðgildi eftirfylgni uppá 30,7 mánaði

³ Fyrsta milligreining með lokadagsetningu gagna 7. janúar 2025, með miðgildi eftirfylgni uppá 30,7 mánaði

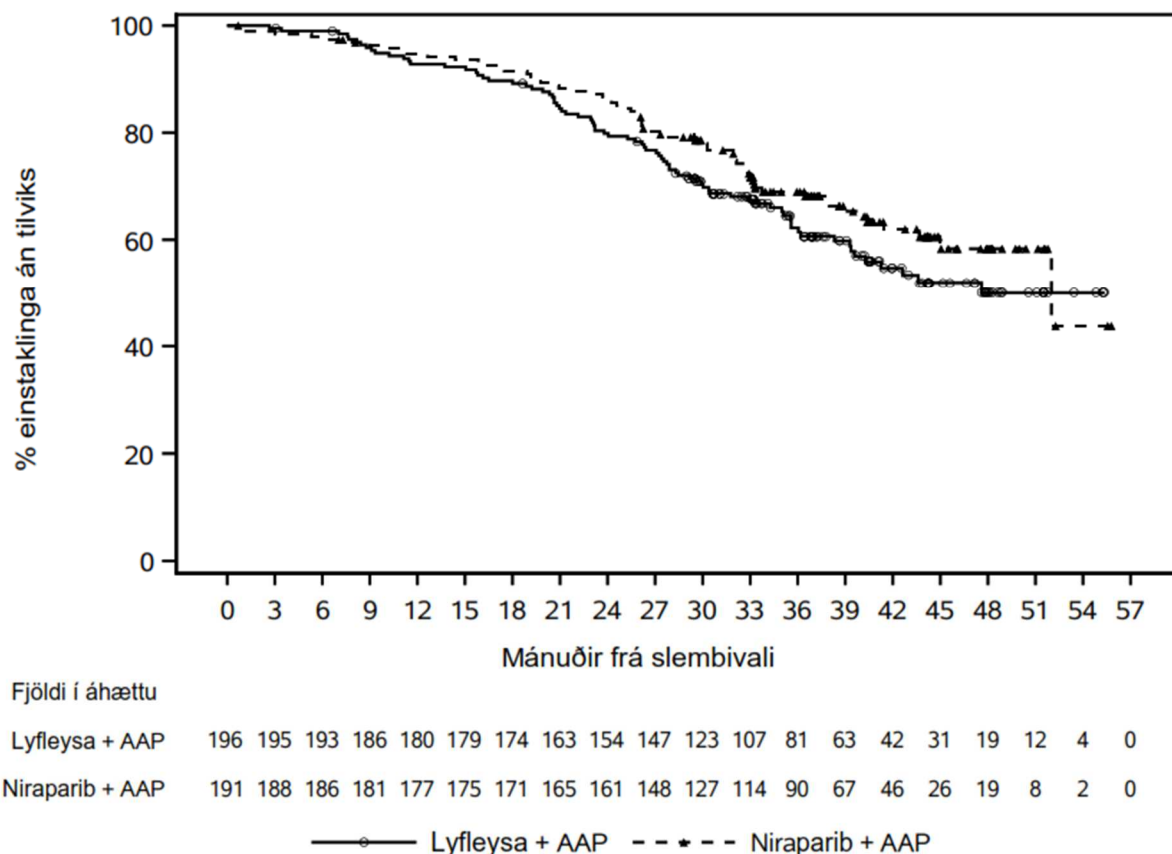
⁴ Önnur milligreining með lokadagsetningu gagna 3. október 2025, með miðgildi eftirfylgni upp á 40,4 mánaði

NE (not estimable) = ekki hægt að áætla

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt myndgreiningu að mati rannsakanda í BRCA þýðinu (AMPLITUDE, aðalgreining)



Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í BRCA þýðinu (AMPLITUDE, önnur milligreining)



Fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð og með BRCA 1/2 stökkbreytingar

MAGNITUDE var 3. stigs slembuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á meðferð með samsetningunni niraparibi (200 mg) og abirateron acetati (1.000 mg) ásamt prednisóni (10 mg) daglega samanborið við hefðbundna AAP meðferð. Verkunarniðurstöður eru byggðar á hópi 1 með 423 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð og með útvaldar HRR genastökkbreytingar, sem var slembiraðað (1:1) og fengu annaðhvort niraparib ásamt AAP (N=212) eða lyfleysu ásamt AAP (N=211) daglega til inntöku. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerðist, óásættanlegar aukaverkanir komu fram eða dauðsfall.

Gjaldgengir í rannsóknina voru sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð sem höfðu ekki fengið altæka meðferð áður við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, fyrir utan AAP í skamman tíma (allt að 4 mánuði) og yfirstandandi andrógenbælandi meðferð. Próf var gert á plasma-, blóð- og/eða æxlisvefssýnum hjá öllum sjúklingum samkvæmt gilduðum NGS (next generation sequencing) prófum til þess að ákvarða stöðu kímínu og/eða líkamsfrumu HRR genastökkbreytingar. Í rannsókninni voru 225 þátttakendur með BRCA1/2 stökkbreytingu (113 fengu Akeega). Að auki voru 198 sjúklingar í rannsókninni (99 fengu Akeega) með aðrar stökkbreytingar en BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2).

Aðalendapunktur var lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt myndgreiningu (rPFS) metið af BICR (blinded independent central radiology) samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1 (skemmdir í mjúkvæfjum) og PCWG-3 (Prostate Cancer Working Group-3) viðmiðum (skemmdir í beinum). Aukaendapunktur verkunar náðu yfir tíma fram að versnun einkenna (TSP), tíma fram að frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð (TCC) og heildarlifun (OS).

Hjá öllum sjúklingum með HRR (All HRR population) sýndu aðalniðurstöður verkunar, með miðgildi eftirfylgni 18,6 mánuði, tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til rPFS metið af BICR með áhættuhlutfall (HR)=0,729 (95% CI: 0,556; 0,956; p=0,0217).

Í töflu 5 er samantekt lýðfræðilegra þátta og einkenna við upphaf hjá BRCA sjúklingum í hópi 1 í MAGNITUDE rannsókninni. Miðgildi PSA við greiningu var 41,07 ug/l (á bilinu 01-12.080). Allir sjúklingar voru með ECOG færnistig (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 eða 1 við inngöngu í rannsóknina. Allir sjúklingar sem höfðu ekki gengist undir eistanám héldu áfram á bakgrunnsmeðferð, sem var andrógenbælandi meðferð með GnRH hliðstæðu.

Tafla 5: Samantekt á lýðfræðilegum þáttum og einkennum við upphaf í MAGNITUDE rannsókninni, hópur 1 (BRCA)

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Lyfleysa +AAP¹ N=112 n (%)	Alls N=225 n (%)
Aldur (ár)			
< 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)
Miðgildi	67,0	68,0	68,0
Á bilinu	45-100	43-88	43-100
Kynþáttur			
Hvítur	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asískur	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Svartur	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Ekki vitað	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Þættir lagskiptingar			
Fyrri útsetning fyrir krabbameinslyfjameðferð sem byggist á taxönum	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Fyrri útsetning fyrir AR-marksækinni meðferð	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Fyrri notkun AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Sjúkdómseinkenni við upphaf			
Gleason stig ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Áhrif á bein	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Sjúkdómur í innnyflum (lifur, lungum, nýrnaheitu, öðru)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Staða meinvarpa við upphaflega greiningu (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu til slembiröðunar (ár)	2,00	2,31	2,26
Miðgildi tíma frá krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð til fyrsta skammts (ár)	0,27	0,28	0,27
BPI-SF verkjaskor við upphaf (síðasta skor fyrir fyrsta skammt)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 til 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
ECOG færnistig			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednisón eða prednisólón

Tölfræðilega marktækar framfarir á rPFS metið af BICR komu fram í frumgreiningu á BRCA þátttakendum sem fengu meðferð með niraparíbi ásamt AAP samanborið við BRCA þátttakendur sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt AAP. Lykilniðurstöður verkunar hjá sjúklingum með BRCA koma fram í töflu 6. Kaplan-Meier gróf fyrir rPFS metið af BICR hjá sjúklingum með BRCA koma fram á mynd 3.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með BRCA í MAGNITUDE rannsókninni

Endapunktur	Akeega+P ¹ (N=113)	Lyfleysa+AAP ¹ (N=112)
Lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt myndgreiningu ¹		
Tilvik sjúkdómsversnunar eða dauðsföll (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-gildi	0,0014	
Heildarlifun ²		
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,788 (0,554; 1,120)	

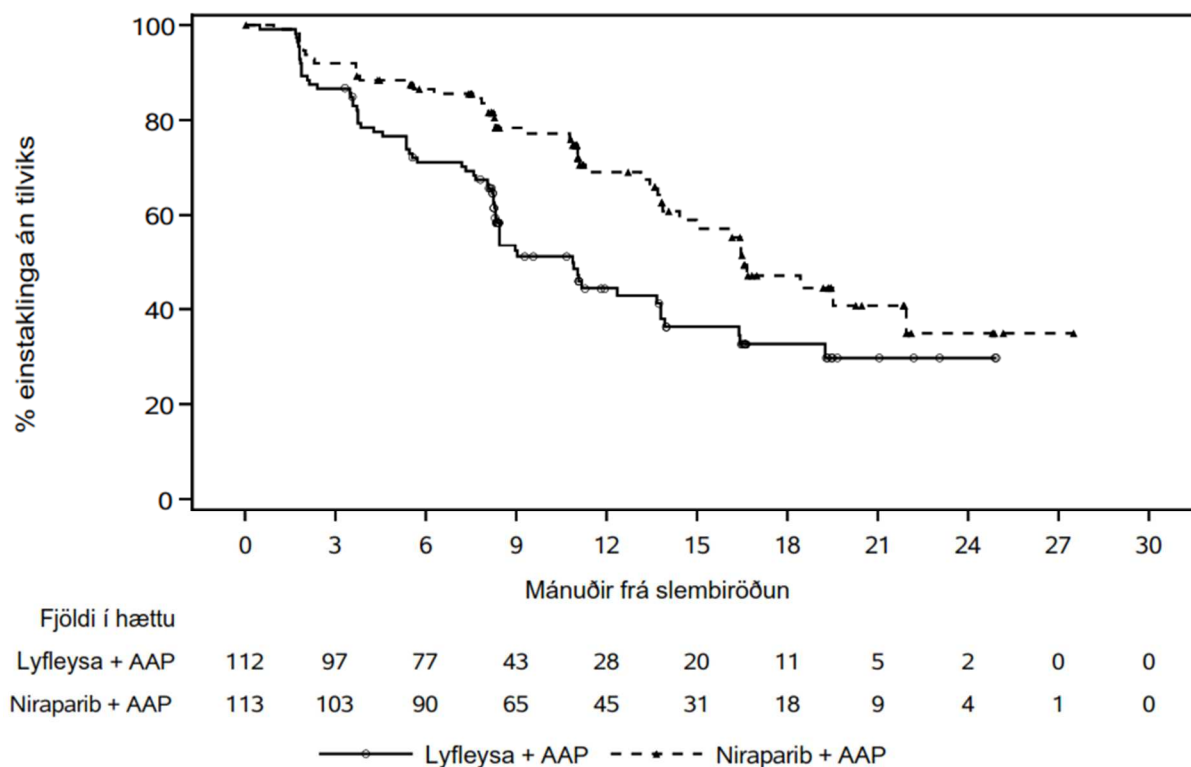
¹ P=prednisón eða prednisólón

² Frumgreining/milligreining (lok rannsóknartíma: 8. okt. 2021), með miðgildi eftirfylgni 18,6 mánuði

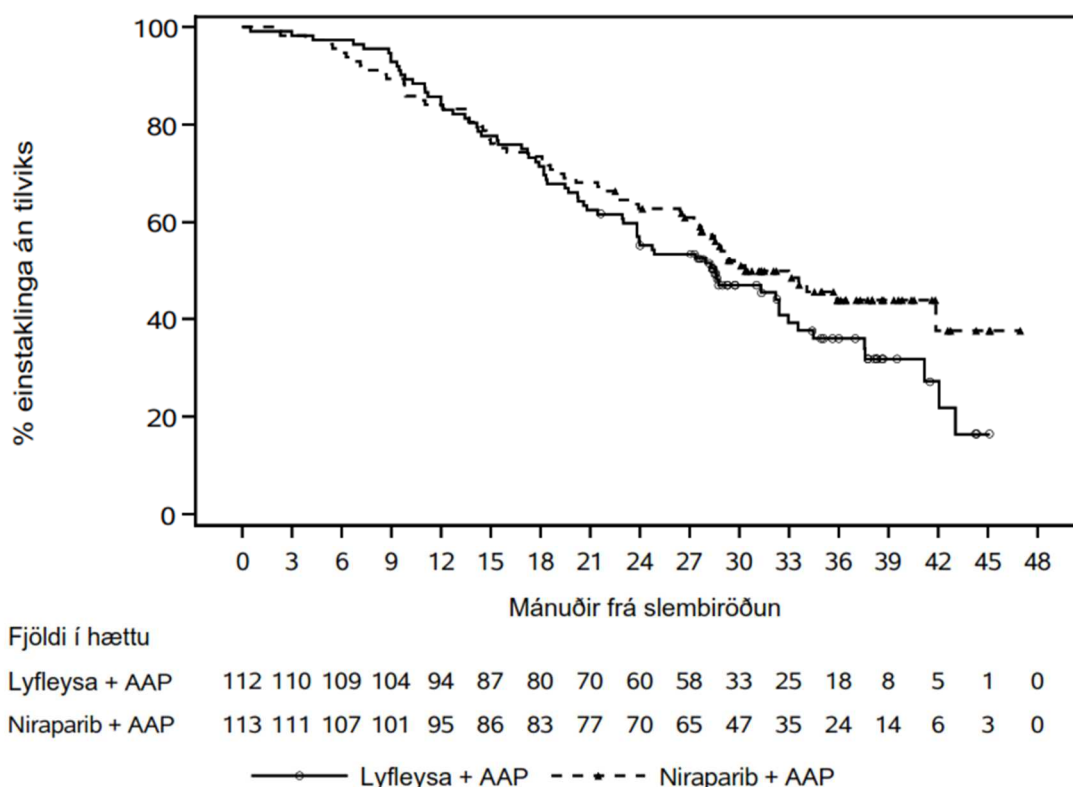
³ Lokagreining (lok rannsóknartíma: 15. maí 2023), með miðgildi eftirfylgni 35,9 mánuði

NE = Ekki hægt að meta

Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með BRCA samkvæmt myndgreiningu metið af BICR (MAGNITUDE, aðalgreining)



Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífur (MAGNITUDE hópur 1, BRCA, lokagreining)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Akeega hjá öllum undirhópum barna við blöðruhálskirtilskrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Samhliðagjöf niraparibs og abiraterons hefur engin áhrif á útsetningu fyrir stökum þáttum. AUC og C_{max} er sambærilegt fyrir niraparib og abirateron þegar það er gefið sem Akeega filmuhúðaðar töflur í venjulegum styrkleika (100 mg/500 mg) eða sem samsetning stakra innihaldsefna samanborið við útsetningu fyrir hvora einlyfjameðferð fyrir sig.

Frásög

Akeega

Við fastandi ástand og breytt fastandi ástand eftir gjöf endurtekinna skammta Akeega taflna hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð var hámarksþétni í plasma náð innan 3 klst. (miðgildi) fyrir niraparib og 1,5 klst. (miðgildi) fyrir abirateron.

Í rannsókn á hlutfallslegu aðgengi (relative bioavailability) var hámarks (C_{max}) útsetning fyrir abirateroni 33% hærri og heildar (AUC_{0-72h}) útsetning fyrir abirateroni 22% hærri hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð ($n=67$) sem fengu meðferð með Akeega filmuhúðuðum töflum í minni styrkleika (2 x 50 mg/500 mg) samanborið við útsetningu hjá sjúklingum ($n=67$) sem tóku stök lyf (100 mg niraparib hylki og 4 x 250 mg abirateron acetat töflur) (sjá kafla 4.2). Einstaklingsbundinn breytileiki (%CV) í útsetningu var 80,4% og 72,9%. Útsetning fyrir niraparibi var sambærileg fyrir Akeega filmuhúðaðar töflur í minni styrkleika og stök lyf.

Niraparib

Nýting niraparibs er u.þ.b. 73%. Niraparib er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). En vegna mikils gegndræpis og aðgengis þess er hætta á klínískt mikilvægum milliverkunum við lyf sem hamla þessi flutningsprótein hins vegar ólíkleg.

Abirateron acetat

Abirateron acetat breytist hratt *in vivo* í abirateron (sjá kafla 5.1).

Samanborið við gjöf abirateron acetats við fastandi ástand leiðir gjöf með mat til allt að 10 faldrar aukningar (AUC) og allt að 17 faldrar aukningar (C_{max}) á meðalgildi altækrar útsetningar fyrir abirateroni, háð fituinnihaldi máltíðarinnar. Með venjulegan breytileika á innihaldi og samsetningu máltíðar í huga getur útsetning verið mjög breytileg þegar abirateron acetat er tekið mat. Þess vegna má ekki taka abirateron acetat með mat.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er dreifingarrúmmál niraparibs 1.117 lítrar og abiraterons 25.774 lítrar sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æða.

Niraparib

Niraparib var meðalmikið próteinbundið í plasma hjá mönnum (83,0%), aðallega við albúmín í sermi.

Abirateron acetat

Prótein binding ^{14}C -abiraterons í plasma hjá mönnum er 99,8%.

Umbrot

Niraparib

Niraparib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli karboxýlesterasa og myndar óvirka aðalumbrotsefnið M1. Í rannsókn á milli skammta og útskilnaðar (mass balance study) voru M1 og M10 (glúkúróníð M1 sem myndast síðan) aðalumbrotsefnin í blóðrás. Möguleiki á að hamla CYP3A4 í þörmum hefur ekki verið staðfestur við þéttni niraparibs sem skiptir máli. Niraparib er vægur CYP1A2 virkir við mikla þéttni *in vitro*.

Abirateron acetat

Eftir inntöku ^{14}C -abirateron acetats í hylkjum vatnsrofnar abirateron acetat fyrir tilstilli karboxýlesterasa í abirateron, sem umbrotnar síðan m.a. með súlfun, hýdroxýleringu og oxun aðallega í lifur. Abirateron er hvarfefni CYP3A4 og súlfótransferasa 2A1 (SULT2A1). Meirihluti geislavirkni í blóðrás (u.þ.b. 92%) er á formi umbrotsefna abiraterons. Af 15 greinanlegum umbrotsefnum svara tvö aðalumbrotsefni, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat hvort um sig fyrir u.þ.b. 43% af heildargeislavirkni. Abirateron er hemill á umbrotsensímin CYP2D6 og CYP2C8 í lifur (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Akeega

Meðalhelmingunartími fyrir gjöf samsetts lyfs niraparibs og abiraterons er u.þ.b. 62 klst. fyrir niraparib og 20 klst. fyrir abirateron og CL/F fyrir niraparib er 16,7 l/klst. og fyrir abirateron 1.673 l/klst. samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð.

Niraparib

Brotthvarf niraparibs er aðallega um lifur og nýru. Eftir inntöku staks 300 mg skammts af [^{14}C]-niraparibi greindist að meðaltali 86,2% (á bilinu 71% til 91%) af skammtinum í þvagi og hægðum á 21 degi. Geislavirkni sem greindist í þvagi svarar fyrir 47,5% (á bilinu 33,4% til 60,2%) og í hægðum 38,8% (á bilinu 28,3% til 47,0%) af skammtinum. Í sameinuðum sýnum sem var safnað á sex dögum greindist 40,0% af skammtinum í þvagi aðallega sem umbrotsefni og 31,6% af skammtinum greindist í hægðum aðallega sem óbreytt niraparib. Umbrotsefnið M1 er hvarfefni MATE 1 og 2 (Multidrug And Toxin Extrusion).

Abirateron acetat

Eftir inntöku 1.000 mg af ^{14}C -abirateron acetati greindist u.þ.b. 88% af geislavirkum skammti í hægðum og u.þ.b. 5% í þvagi. Aðalefnin í hægðum eru óbreytt abirateron acetat (u.þ.b. 55%) og abirateron (u.þ.b. 22% af gefnum skammti).

Áhrif niraparibs eða abiraterons á flutningsprótein

Niraparib er vægur P-gp hemill með $\text{IC}_{50}=161\ \mu\text{M}$. Niraparib er BCRP hemill með IC_{50} gildi $5,8\ \mu\text{M}$, OCT1 (Organic Cation Transporter 1) hemill með IC_{50} gildi $34,4\ \mu\text{M}$, MATE-1 og 2 hemill með IC_{50} gildi $0,18\ \mu\text{M}$ og $\leq 0,14\ \mu\text{M}$. Sýnt var fram á að aðalumbrotsefni abiraterons, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat hamla lifrarupptöku flutningspróteinsins OATP1B1 (Organic Anion Transport Polypeptide) og þess vegna getur útsetning í plasma fyrir lyfjum sem skiljast út fyrir tilstilli OATP1B1 aukist. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir sem staðfesta milliverkun sem verður vegna flutningspróteinsins OATP1B1.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr klínískum rannsóknum, þar sem sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli fengu niraparib eingöngu eða samsetninguna niraparib/abirateron acetat, hafði vægt skert lifrarstarfsemi (NCI-ODWG viðmið, $n=231$) ekki áhrif á útsetningu fyrir niraparibi.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein þar sem NCI-ODWG viðmið var notað til flokkunar á skerðingu lifrarstarfsemi var AUC_{inf} fyrir niraparib hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi ($n=8$) 1,56 (90% CI: 1,06 til 2,30) falt AUC_{inf} fyrir niraparib hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi ($n=9$) eftir gjöf staks 300 mg skammts.

Lyfjahvörf abiraterons voru rannsökuð hjá þátttakendum sem voru fyrir með vægt skerta ($n=8$) (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta ($n=8$) lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B) og hjá 8 heilbrigðum einstaklingum sem viðmið. Altæk útsetning fyrir abirateroni eftir inntöku staks 1.000 mg skammts jókst u.þ.b. 1,11 falt hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 3,6 falt hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi.

Í annarri rannsókn voru lyfjahvörf abiraterons rannsökuð hjá þátttakendum sem voru fyrir með verulega skerta ($n=8$) lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og hjá 8 heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem viðmið. AUC fyrir abirateron jókst u.þ.b. 7 falt og 1,8 föld aukning var á hlutfalli óbundins lyfs hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun Akeega hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr klínískum rannsóknum, þar sem sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli fengu niraparib eingöngu eða samsetninguna niraparib/abirateron acetat, var úthreinsun niraparibs lítið eitt minnkuð hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 60-90 ml/mín., $n=337$) og meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín., $n=114$) nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (allt að 13% meiri útsetning við vægt skerta nýrnastarfsemi og 13-40% meiri útsetning við meðalskerta nýrnastarfsemi).

Samanburður var gerður á lyfjahvörfum abiraterons hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru með fasta blóðskilunaráætlun ($n=8$) og samsvarandi viðmiðunarhóp með eðlilega nýrnastarfsemi ($n=8$). Altæk útsetning fyrir abirateroni eftir inntöku staks 1.000 mg skammts jókst ekki hjá þeim sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og voru í skilun. Engin klínísk reynsla er af notkun Akeega hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Þyngd, aldur og kynþáttur

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr klínískum rannsóknum, þar sem sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli fengu niraparib eða abirateron acetat hvort fyrir sig eða í samsetningu:

- Líkamsþyngd hafði ekki klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir niraparibi (líkamsþyngd á bilinu 43,3-165 kg) og abirateroni (líkamsþyngd á bilinu 56,0-135 kg).
- Aldur hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf niraparibs (aldur á bilinu 45-90 ár) og abiraterons (aldur á bilinu 19-85 ár).
- Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir til þess að hægt sé að draga ályktun um áhrif ólíkra kynþátta á lyfjahvörf niraparibs og abiraterons.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum Akeega hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Akeega

Aðrar rannsóknir en klínískar hafa ekki verið gerðar með Akeega. Upplýsingar aðrar en klínískar um eiturefnafræði eru samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknum á niraparibi og abirateron acetati hvoru fyrir sig.

Niraparib

Niraparib hamlaði dópamín flutningspróteinið *in vitro* við þéttni sem var minni en útsetning hjá mönnum. Hjá músum juku stakir skammtar niraparibs gildi dópamíns og umbrotsefna þess innan frumna í heilaberki. Minnkuð hreyfivirkni kom fram í annarri af tveimur rannsóknum á stökum skömmtum hjá músum. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Ekki varð vart við áhrif á hegðunar- og/eða taugabreytur í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum við útsetningu í miðtaugakerfi sem var svipuð eða minni en áætluð meðferðarútsetning.

Minnkuð sæðisframleiðsla kom í ljós hjá bæði rottum og hundum við útsetningu sem var minni en meðferðarútsetning sem gekk að miklu leyti til baka innan 4 vikna eftir að skömmtun var hætt.

Niraparib olli ekki stökkbreytingum í prófi á víxlaðri stökkbreytingu baktería (Ames) en olli litningabrenslun í *in vitro* prófun á litningafrávikum hjá spendýrum og í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg hjá rottum. Þessi litningabrenslun er í samræmi við óstöðugt genamengi sem stafar af lyfjafræðilegum áhrifum niraparibs og gefur til kynna möguleika á eiturverkunum á erfðaeefni hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með niraparibi.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með niraparibi.

Abirateron acetat

Í dýrarrannsóknum á eiturverkunum dró marktækt úr þéttni testósteróns í blóði. Afleiðingin varð minni þyngd líffæra, form- og/eða vefjameinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum, nýrnahettum, heiladringli og mjólkurkirtlum. Breytingarnar gengu alveg eða að hluta til baka. Breytingar á æxlunarfærum og andrógennæmum líffærum eru í samræmi við lyfjafræði abiraterons. Allar hormónabreytingar sem tengjast meðferðinni gengu til baka eða voru á undanhaldi eftir 4 vikna batatímabil.

Í rannsóknum á frjósemi hjá bæði karl- og kvenkyns rottum dró abirateron acetat úr frjósemi sem gekk alveg til baka 4 til 16 vikum eftir að notkun abirateron acetats var hætt.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá rottum hafði abirateron acetat áhrif á meðgöngu og dró m.a. úr fósturþyngd og afkomu. Áhrif á ytri kynfæri komu í ljós þótt abirateron acetat væri ekki vansköpunarvaldandi.

Allar niðurstöður úr þessum rannsóknum á eituráhrif á frjósemi og þroska hjá rottum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum abiraterons.

Að undanskildum þeim breytingum á æxlunarfærum sem fram komu í öllum dýrarannsóknum á eiturverkunum, benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum (Tg.rasH2) músun. Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum, jók abirateron acetat nýgengi millifrumukrabbameins í eistum. Þessar niðurstöður eru taldar tengjast lyfjafræðilegri virkni abiraterons og vera sértækar fyrir rottur. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi hjá kvenkyns rottum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir þar sem lagt var mat á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að abirateron acetat getur verið skaðlegt yfirborðsvatni, grunnvatni og setlögum. (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Hyprómellósi

Mjólkursykurseinhýdrat

Magnesiumstearat

Örkristallaður sellulósi

Natríumlárylsúlfat

Filmuhúð

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Natríumlárylsúlfat

Glýserólmónókaprýlókapat

Pólývínýlalkóhól

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Hyprómellósi

Mjólkursykurseinhýdrat

Magnesiumstearat

Örkristallaður sellulósi

Natríumlárylsúlfat

Filmuhúð

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Natríumlárylsúlfat

Glýserólmónókaprýlókapat

Pólývínýlalkóhól

Talkúm
Títandíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver 28 daga askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í tveimur pappavösum, hvor með 28 filmuhúðuðum töflum í PVdC/PE/PVC þynnu með álpynnu til að þrýsta töflum í gegn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Samkvæmt verkunarhætti lyfsins getur lyfið skaðað fóstur. Þess vegna eiga konur sem eru þungaðar eða geta orðið þungaðar að vera með hanska þegar Akeega er handleikið (sjá kafla 4.6).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta lyf getur haft í för með sér áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2023
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 50 mg/500 mg (28 dagar)****1. HEITI LYFS**

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið Akeega að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat. Ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir töku Akeega.
Gleypið töflurnar heilar. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar eiga að meðhöndla Akeega með hönskum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1722/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Akeega 50 mg/500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 50 mg/500 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

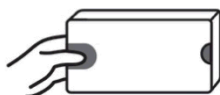
Takið Akeega að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat. Ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir töku Akeega.

Gleypið töflurnar heilar. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

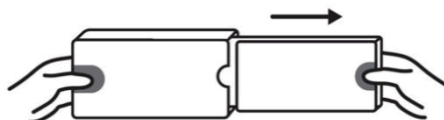
Til inntöku.

(1) Þrýstið og haldið



Þrýstið og haldið

(2) Togið út



Togið út

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar eiga að meðhöndla Akeega með hönskum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1722/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Akeega 50 mg/500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI VASI 50 mg/500 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

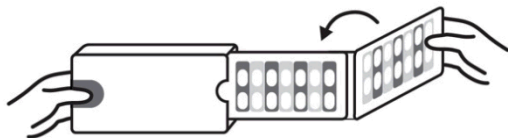
EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

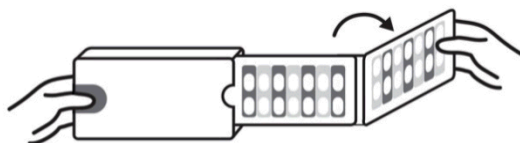
5. ANNAD

Brjótið saman og lokið



Brjótið saman og lokið

Flettið og opnið



Flettið og opnið

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 50 mg/500 mg (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 100 mg/500 mg (28 dagar)****1. HEITI LYFS**

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Takið Akeega að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat. Ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir töku Akeega.
Gleypið töflurnar heilar. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar eiga að meðhöndla Akeega með hönskum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1722/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Akeega 100 mg/500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 100 mg/500 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Akeega 100 mg/500 mg filmhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

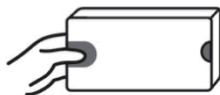
Takið Akeega að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat. Ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir töku Akeega.

Gleypið töflurnar heilar. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

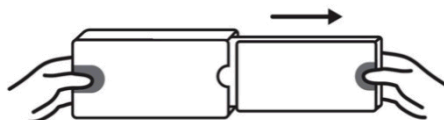
Til inntöku.

(1) Þrýstið og haldið



Þrýstið og haldið

(2) Togið út



Togið út

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar eiga að meðhöndla Akeega með hönskum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1722/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Akeega 100 mg/500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**INNRI VASI 100 mg/500 mg (28 dagar)****1. HEITI LYFS**

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

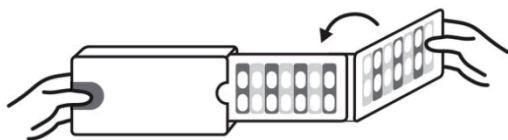
EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

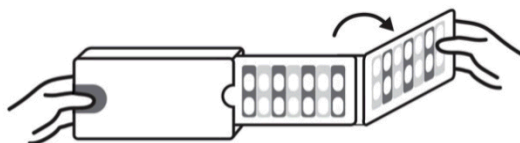
5. ANNAD

Brjótið saman og lokið



Brjótið saman og lokið

Flettið og opnið



Flettið og opnið

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 100 mg/500 mg (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib/abirateron acetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Akeega 50 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur niraparib/abirateron acetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Akeega og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Akeega
3. Hvernig nota á Akeega
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Akeega
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Akeega og við hverju það er notað

Akeega er lyf sem inniheldur tvö virk efni: niraparib og abirateron acetat og verkar á tvo mismunandi vegu.

Akeega er notað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem er með breytingar í ákveðnum genum og krabbameinið hefur dreift sér víðar um líkamann (einnig kallað krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum).

Niraparib er tegund krabbameinslyfs sem kallast PARP hemill. PARP hemlar blokka ensím sem kallast pólý [adenósín difosfat-ríbósi] pólýmerasi (PARP). PARP hjálpar frumum að gera við skemmt DNA. Við blokkun PARP geta krabbameinsfrumurnar ekki gert við eigið DNA, sem veldur dauða æxlisfrumna og hjálpar til við að hafa stjórn á krabbameininu.

Abirateron kemur í veg fyrir myndun testósteróns í líkamanum og getur þannig dregið úr vaxtarhraða krabbameins í blöðruhálskirtli.

Þegar þú færð þetta lyf ávísar læknirinn einnig öðru lyfi sem kallast prednisón eða prednisólón. Það er til þess að minnka líkur á háum blóðþrýstingi, of miklum vökva í líkamanum (vökvasöfnun) eða minnkuðu gildi kalíums í blóði.

2. Áður en byrjað er að nota Akeega

Ekki má nota Akeega:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir niraparibi eða abirateron acetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins - talin upp í kafla 6.
- ef þú ert kona, sem ert þunguð eða getur orðið þunguð.
- ef þú ert með verulegar lifrarskemmdir.
- samhliða Ra-223 meðferð (sem er notað við krabbameini í blöðruhálskirtli). Það er vegna þess að hætta á beinbroti eða dauðsfalli getur verið aukin.

Þú skalt ekki taka lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér. Ef eitthvað er óljóst skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Akeega er notað ef þú:

- ert með lág gildi blóðkorna. Einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eru m.a. þreyta, hiti eða sýking og óeðlilegt mar eða blæðing. Akeega getur einnig dregið úr fjölda blóðkorna. Læknirinn athugar blóðið reglulega út meðferðina.
- ert með háan blóðþrýsting eða hjartabilun eða lágt kalíumgildi (lágt kalíumgildi getur aukið hættu á hjartsláttarvandamálum), hefur verið með önnur hjarta- eða æðavandamál, hefur verið með óreglulegan eða hraðan hjartslátt, mæði, þyngist hratt eða ef þroti er á fótum, ökkulum eða fótleggjum. Læknirinn mælir blóðþrýstinginn reglulega út meðferðina.
- ert með höfuðverk, sjónbreytingar, rugl eða flog. Þetta getur bent til mjög sjaldgæfrar aukaverkunar frá taugum sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem hefur verið tengt notkun nírparíbs sem er virkt innihaldsefni Akeega.
- færð háan hita, finnur fyrir þreytu og öðrum einkennum sem benda til svæsinnar sýkingar.
- ert með eða hefur verið með blóðtappa í lungum eða fótleggjum.
- ert með lifrарvandamál.
- ert með lágt eða hátt blóðsykurgildi.
- ert með vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverk.

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Ef þú ert með óeðlileg gildi blóðkorna í lengri tíma meðan á töku Akeega stendur getur það bent til enn alvarlegri sjúkdóma í beinmerg eins og „mergrangvöxtur“ eða „brátt mergfrumuhvítblæði“. Hugsanlega rannsakar læknirinn beinmergin til þess að athuga hvort þessi vandamál séu til staðar.

Áður en þú notar Akeega skaltu einnig ræða við lækinn eða lyfjafræðing um:

- áhrif sem Akeega getur haft á bein.
- töku prednisóns eða prednisólons (annað lyf sem þú verður að taka með Akeega).

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu á við hjá þér skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Eftirlit með blóði

Akeega getur haft áhrif á lifur en ekki er víst að þú finnur fyrir einkennum lifrарvandamála. Meðan á töku lyfsins stendur athugar læknirinn þess vegna blóðið reglulega til þess að kanna hvort lyfið hafi áhrif á lifur.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum. Ef barn eða unglingur tekur Akeega inn í ógáti skaltu tafarlaust fara á bráðamóttöku og hafa fylgiseðilinn meðferðis og sýna bráðalæknum.

Notkun annarra lyfja samhliða Akeega

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Akeega getur haft áhrif á verkun nokkurra annarra lyfja. Einnig geta nokkur önnur lyf haft áhrif á verkun Akeega.

Meðferð með lyfjum sem koma í veg fyrir að líkaminn framleiði testósterón getur aukið hættu á hjartsláttarvandamálum. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf:

- við hjartsláttarvandamálum (t.d. quinidin, procainamid, amiodaron og sotalol);
- sem þekkt er að auki hættu á hjartsláttarvandamálum (t.d. metadon), notað við verkjum og sem hluti afeitrunar við fíknisjúkdóma; moxifloxacin, sýklalyf; geðrofslyf, notuð við alvarlegum geðsjúkdómum.

Láttu lækinn vita ef þú notar eitthvert ofangreindra lyfja.

Notkun Akeega með mat

- Lyfið má ekki taka með mat (sjá kafla 3 „Taka Akeega“), þar sem það getur aukið hættu á aukaverkunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Akeega er ekki ætlað konum.

- Lyfið getur skaðað fóstur ef það er tekið af þunguðum konum.
- Þungaðar konur eða konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota hanska ef nauðsynlegt er að snerta eða handleika Akeega.

Getnaðarvörn fyrir karla sem nota Akeega

- Ef þú hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð skaltu nota smökk eða aðra örugga getnaðarvörn. Þú skalt nota getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir lok meðferðar. Leitaðu til læknisins ef þú ert með spurningar um getnaðarvarnir.
- Ef þú hefur kynmök við þungaða konu skaltu nota smökk til að verja fóstrið.

Akstur og notkun véla

Taka Akeega getur orðið til þess að þú finnst fyrir máttleysi, einbeitingarerfiðleikum, þreytu eða sundli. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta á varúðar við akstur og notkun véla.

Akeega inniheldur laktósa og natríum

- Akeega inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Akeega

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 mg/1.000 mg einu sinni á dag.

Taka Akeega

- Lyfið er ætlað til inntöku.
- **Ekki má taka Akeega með mat.**
- Akeega töflur á að taka í einum skammti einu sinni á dag á fastandi maga **að minnsta kosti einni klst. fyrir eða að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat** (sjá kafla 2 „Notkun Akeega með mat“).
- Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar. Það tryggir að lyfið virki eins vel og mögulegt er.
- Akeega er tekið ásamt lyfjum sem kallast prednisón eða prednisólón.
 - Prednisón eða prednisólón eru tekin nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum læknisins.
 - Prednisón eða prednisólón á að taka á hverjum degi meðan á notkun Akeega stendur.
 - Það getur þurft að breyta skammti prednisóns eða prednisólons sem á að taka ef bráðatilvik kemur upp. Læknirinn lætur vita ef nauðsynlegt er að breyta skammti prednisóns eða prednisólons. Ekki má hætta að taka prednisón eða prednisólón nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Læknirinn getur einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan Akeega er notað.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaðar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn. Aukin hætta getur verið á aukaverkunum.

Ef gleymist að nota Akeega

Ef þú gleymir að taka Akeega eða prednisón eða prednisólón skaltu taka venjulegan skammt strax og þú manst eftir honum sama dag.

Ef þú gleymir að taka Akeega eða prednisón eða prednisólón lengur en í einn dag – skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef hætt er að nota Akeega

Ekki á að hætta töku Akeega eða prednisóns eða prednisólóns nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættu að taka Akeega og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Mar eða blæðing lengur en venjulega ef þú meiðir þig - þetta getur bent til lágs gildis blóðflagna (blóðflagnafæð).
- Mæði, mikil þreyta, fól húð eða hraður hjartsláttur - þetta getur bent til lágs gildis rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Hiti eða sýking – lágt gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) getur aukið hættu á sýkingu. Einkennin geta m.a. verið hiti, kuldahrollur, máttleysistilfinning eða rugl, hósti, verkur eða sviðatilfinning þegar pissað er. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta leitt til dauða.
- Vöðvamáttleysi, vöðvakippir eða þungur hjartsláttur (hjartsláttarónot). Þetta getur bent til lágs kalíumgildis í blóði (blóðkalíumlækkun).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukið gildi ensímisins alkalísks fosfatasa í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Lágt gildi blóðkorna vegna sjúkdóms í beinmerg eða vegna blóðkrabbameins sem á uppruna sinn í beinmerg, mergrangvaxtarheilkenni eða bráðu mergfrumuhvítblæði.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta) – ekki var greint frá þeim við notkun Akeega heldur við notkun niraparibs eða abirateron acetats (innihaldsefni Akeega):

- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta verið lífshættuleg). Einkennin eru m.a. upphleyp útbrót með kláða (ofsakláði) og þroti, stundum á andliti eða í munni (ofnæmisbjúgur), öndunarerfiðleikar og lost eða meðvitundarleysi.
- Skyndileg blóðþrýstingshækkun sem getur verið bráðatilvik og valdið líffæraskemmdum eða verið lífshættuleg.

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækinn ef þú færð aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þvagfærasýking
- sýking í nefi, hálsi eða brjóstakassa
- fækkun hvítra blóðkorna (hvítkornafæð), kemur fram í blóðprófum
- fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð), kemur fram í blóðprófum
- hár blóðþrýstingur
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- höfuðverkur
- mæði
- kviðverkur
- hægðatregða
- ógleði
- uppköst
- mikil máttleysis- eða þreytutilfinning
- hátt gildi blóðsykurs
- þyngdartap
- þroti, þar á meðal þroti á höndum, ökkum eða fótum
- aukið gildi kreatíníns í blóði
- hita- og svitakóf
- hósti
- niðurgangur
- vöðva og liðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lungnabólga
- há blóðfitugildi (þríglýseríðar, kólesteról)
- þunglyndi
- kvíði
- hraður hjartsláttur
- fundið er fyrir hröðum hjartslætti, hjartaflökti eða þungum hjartslætti (hjartsláttarónot)
- hjartabilun, veldur mæði og þrota á fótleggjum
- óreglulegur hjartsláttur, þar með talið gáttatif
- óþægindi fyrir brjósti, kemur oft fram við áreynslu
- blóðtappi í lungum, veldur brjóstverk og mæði
- meltingartruflun
- uppþemba
- sár í munni
- munnþurrkur
- húðútbrot
- blóð í þvagi
- aukið gildi ensímsins aspartat amínótransferasa í blóði
- aukið gildi ensímsins alanín amínótransferasa í blóði
- beinbrot
- sýking í maga og görnum
- ringlun
- mikil syfja ásamt lágu orkustigi
- breyting á bragðskyni
- blóðnasir
- bólga í magaslímhúð

- há gildi bílírúbíns í blóðinu
- kláði
- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi
- bráðar, mögulega afturkræfar nýrnaskemmdir
- brjóstverkur sem er ótengdur hjartanu
- erfiðleikar við hugsun, minni og úrlausn vandamála (vitræn skerðing)
- alvarleg sýking (sýklasótt)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í auga (tárubólga)
- óeðlilegt hjartalínurit, sem getur bent til hjartavandamála
- bólga í slímhúðum t.d. í nefi, munni eða meltingarfærum
- aukið gildi gamma glutamýltransferasa í blóði
- húðsýking
- ofnæmisviðbrögð
- hjartaáfall
- lungnabólga
- lifrabilun
- lifrabólga
- blæðing frá þvagrás (rásin sem leiðir þvag úr þvagblöðru)
- brjóstverkur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta) – ekki var greint frá þeim við notkun Akeega heldur við notkun niraparibs eða abirateron acetats (innihaldsefni Akeega):

- fækkun allra tegunda blóðkorna (blóðfrumnafæð)
- ástand í heila með einkennum þ.m.t. flog, höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni) sem er bráðaástand sem getur leitt til líffæraskemmda eða verið lífshættulegt
- nýrnahettuvandamál (tengist söltum og vatni) þegar of lítil framleiðsla er af hormóni sem getur valdið vandámalum eins og máttleysi, þreytu, lystarleysi, ógleði, vökvaskorti og húðbreytingum
- bólga í lungum vegna ofnæmisviðbragða (lungnablöðrubólga vegna ofnæmis)
- vöðvakvilli, sem getur valdið vöðvamáttleysi, stífleika eða krampa
- niðurbrot vöðvavefs (rákvöðvalýsa), sem getur valdið vöðvakrampa eða verkjum, þreytu og dökku þvagi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Akeega

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ílátinu (þynnu, innri vasa, ytri vasa og öskju) á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Akeega inniheldur

- Virku innihaldsefni eru niraparib og abirateron acetat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.
- Önnur innihaldsefni töflukjarnans eru vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, hyprómellósi, mjólkursykurseinhýdrat, magnesíumstearat, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat. Filmuhúðin inniheldur svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172), natríumlárylsúlfat, glýserólmónókaprýlókapat, pólývínýlalkóhól, talkúm og títandíoxíð (E171) (sjá kafla 2 „Akeega inniheldur laktósa og natríum“).

Lýsing á útliti Akeega og pakkningastærðir

Akeega filmuhúðaðar töflur eru gul-appelsínugular eða gulbrúnar sporöskjulaga töflur með „N 50 A“ áletrað á aðra hliðina og hin hliðin er auð.

Hver 28 daga askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í tveimur pappavösum, hvor með 28 filmuhúðuðum töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Akeega 100 mg/500 mg filmuhúðaðar töflur niraparib/abirateron acetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Akeega og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Akeega
3. Hvernig nota á Akeega
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Akeega
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Akeega og við hverju það er notað

Akeega er lyf sem inniheldur tvö virk efni: niraparib og abirateron acetat og verkar á tvo mismunandi vegu.

Akeega er notað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem er með breytingar í ákveðnum genum og krabbameinið hefur dreift sér víðar um líkamann (einnig kallað krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum).

Niraparib er tegund krabbameinslyfs sem kallast PARP hemill. PARP hemlar blokka ensím sem kallast pólý [adenósín difosfat-ríbósi] pólýmerasi (PARP). PARP hjálpar frumum að gera við skemmt DNA. Við blokkun PARP geta krabbameinsfrumurnar ekki gert við eigið DNA, sem veldur dauða æxlisfrumna og hjálpar til við að hafa stjórn á krabbameininu.

Abirateron kemur í veg fyrir myndun testósteróns í líkamanum og getur þannig dregið úr vaxtarhraða krabbameins í blöðruhálskirtli.

Þegar þú færð þetta lyf ávísar lækinn einnig öðru lyfi sem kallast prednisón eða prednisólón. Það er til þess að minnka líkur á háum blóðþrýstingi, of miklum vökva í líkamanum (vökvasöfnun) eða minnkuðu gildi kalíums í blóði.

2. Áður en byrjað er að nota Akeega

Ekki má nota Akeega:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir niraparibi eða abirateron acetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins - talin upp í kafla 6.
- ef þú ert kona, sem ert þunguð eða getur orðið þunguð.
- ef þú ert með verulegar lifrarskemmdir.
- samhliða Ra-223 meðferð (sem er notað við krabbameini í blöðruhálskirtli). Það er vegna þess að hætta á beinbroti eða dauðsfalli getur verið aukin.

Þú skalt ekki taka lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér. Ef eitthvað er óljóst skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Akeega er notað ef þú:

- ert með lág gildi blóðkorna. Einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eru m.a. þreyta, hiti eða sýking og óeðlilegt mar eða blæðing. Akeega getur einnig dregið úr fjölda blóðkorna. Læknirinn athugar blóðið reglulega út meðferðina.
- ert með háan blóðþrýsting eða hjartabilun eða lágt kalíumgildi (lágt kalíumgildi getur aukið hættu á hjartsláttarvandamálum), hefur verið með önnur hjarta- eða æðavandamál, hefur verið með óreglulegan eða hraðan hjartslátt, mæði, þyngist hratt eða ef þroti er á fótum, ökkulum eða fótleggjum. Læknirinn mælir blóðþrýstinginn reglulega út meðferðina.
- ert með höfuðverk, sjónbreytingar, ringlun eða flog. Þetta getur bent til mjög sjaldgæfrar aukaverkunar frá taugum sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem hefur verið tengt notkun nifarpíbs sem er virkt innihaldsefni Akeega.
- færð háan hita, finnur fyrir þreytu og öðrum einkennum sem benda til svæsinna sýkinga.
- ert með eða hefur verið með blóðtappa í lungum eða fótleggjum.
- ert með lifrarávandamál.
- ert með lágt eða hátt blóðsykurgildi.
- ert með vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverk.

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Ef þú ert með óeðlileg gildi blóðkorna í lengri tíma meðan á töku Akeega stendur getur það bent til enn alvarlegri sjúkdóma í beinmerg eins og „mergrangvöxtur“ eða „brátt mergfrumuhvítblæði“. Hugsanlega rannsakar læknirinn beinmergin til þess að athuga hvort þessi vandamál séu til staðar.

Áður en þú notar Akeega skaltu einnig ræða við lækinn eða lyfjafræðing um:

- áhrif sem Akeega getur haft á bein.
- töku prednisóns eða prednisólons (annað lyf sem þú verður að taka með Akeega).

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu á við hjá þér skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Eftirlit með blóði

Akeega getur haft áhrif á lifur en ekki er víst að þú finnur fyrir einkennum lifrarávandamála. Meðan á töku lyfsins stendur athugar læknirinn þess vegna blóðið reglulega til þess að kanna hvort lyfið hafi áhrif á lifur.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum. Ef barn eða unglingur tekur Akeega inn í ógáti skaltu tafarlaust fara á bráðamóttöku og hafa fylgiseðilinn meðferðis og sýna bráðalæknum.

Notkun annarra lyfja samhliða Akeega

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Akeega getur haft áhrif á verkun nokkurra annarra lyfja. Einnig geta nokkur önnur lyf haft áhrif á verkun Akeega.

Meðferð með lyfjum sem koma í veg fyrir að líkaminn framleiði testósterón getur aukið hættu á hjartsláttarvandamálum. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf:

- við hjartsláttarvandamálum (t.d. quinidín, procainamíd, amíodaron og sotalól);
- sem þekkt er að auki hættu á hjartsláttarvandamálum (t.d. metadon), notað við verkjum og sem hluti afeitrunar við fíknisjúkdóma; moxifloxacin, sýklalyf; geðrofslyf, notuð við alvarlegum geðsjúkdómum.

Láttu lækinn vita ef þú notar eitthvert ofangreindra lyfja.

Notkun Akeega með mat

- Lyfið má ekki taka með mat (sjá kafla 3 „Taka Akeega“), þar sem það getur aukið hættu á aukaverkunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Akeega er ekki ætlað konum.

- Lyfið getur skaðað fóstur ef það er tekið af þunguðum konum.
- Þungaðar konur eða konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota hanska ef nauðsynlegt er að snerta eða handleika Akeega.

Getnaðarvörn fyrir karla sem nota Akeega

- Ef þú hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð skaltu nota smökk eða aðra örugga getnaðarvörn. Þú skalt nota getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir lok meðferðar. Leitaðu til læknisins ef þú ert með spurningar um getnaðarvarnir.
- Ef þú hefur kynmök við þungaða konu skaltu nota smökk til að verja fóstrið.

Akstur og notkun véla

Taka Akeega getur orðið til þess að þú finnst fyrir máttleysi, einbeitingarerfiðleikum, þreytu eða sundli. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta á varúðar við akstur og notkun véla.

Akeega inniheldur laktósa og natríum

- Akeega inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Akeega

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 mg/1.000 mg (tvær töflur) einu sinni á dag.

Taka Akeega

- Lyfið er ætlað til inntöku.
- **Ekki má taka Akeega með mat.**
- Akeega töflur á að taka í einum skammti einu sinni á dag á fastandi maga **að minnsta kosti einni klst. fyrir eða að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat** (sjá kafla 2 „Notkun Akeega með mat“).
- Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar. Það tryggir að lyfið virki eins vel og mögulegt er.
- Akeega er tekið ásamt lyfjum sem kallast prednisón eða prednisólón.
 - Prednisón eða prednisólón eru tekin nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum læknisins.
 - Prednisón eða prednisólón á að taka á hverjum degi meðan á notkun Akeega stendur.
 - Það getur þurft að breyta skammti prednisóns eða prednisólons sem á að taka ef bráðatilvik kemur upp. Læknirinn lætur vita ef nauðsynlegt er að breyta skammti prednisóns eða prednisólons. Ekki má hætta að taka prednisón eða prednisólón nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Læknirinn getur einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan Akeega er notað.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaðar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn. Aukin hætta getur verið á aukaverkunum.

Ef gleymist að nota Akeega

Ef þú gleymir að taka Akeega eða prednisón eða prednisólón skaltu taka venjulegan skammt strax og þú manst eftir honum sama dag.

Ef þú gleymir að taka Akeega eða prednisón eða prednisólón lengur en í einn dag – skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef hætt er að nota Akeega

Ekki á að hætta töku Akeega eða prednisóns eða prednisólóns nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættu að taka Akeega og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Mar eða blæðing lengur en venjulega ef þú meiðir þig - þetta getur bent til lágs gildis blóðflagna (blóðflagnafæð).
- Mæði, mikil þreyta, fól húð eða hraður hjartsláttur - þetta getur bent til lágs gildis rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Hiti eða sýking – lágt gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) getur aukið hættu á sýkingu. Einkennin geta m.a. verið hiti, kuldahrollur, máttleysistilfinning eða ringlun, hósti, verkur eða sviðatilfinning þegar pissað er. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta leitt til dauða.
- Vöðvamáttleysi, vöðvakippir eða þungur hjartsláttur (hjartsláttarónot). Þetta getur bent til lágs kalíumgildis í blóði (blóðkalíumlækkun).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukið gildi ensímisins alkalísks fosfatasa í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Lágt gildi blóðkorna vegna sjúkdóms í beinmerg eða vegna blóðkrabbameins sem á uppruna sinn í beinmerg, mergrangvaxtarheilkenni eða bráðu mergfrumuhvítblæði.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta) – ekki var greint frá þeim við notkun Akeega heldur við notkun niraparibs eða abirateron acetats (innihaldsefni Akeega):

- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta verið lífshættuleg). Einkennin eru m.a. upphleyp útbrót með kláða (ofsakláði) og þroti, stundum á andliti eða í munni (ofnæmisbjúgur), öndunarerfiðleikar og lost eða meðvitundarleysi.
- Skyndileg blóðþrýstingshækkun sem getur verið bráðatilvik og valdið líffæraskemmdum eða verið lífshættuleg.

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækinn ef þú færð aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þvagfærasýking
- sýking í nefi, hálsi eða brjóstakassa
- fækkun hvítra blóðkorna (hvítkornafæð), kemur fram í blóðprófum
- fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð), kemur fram í blóðprófum
- hár blóðþrýstingur
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- höfuðverkur
- mæði
- kviðverkur
- hægðatregða
- ógleði
- uppköst
- bakverkur
- liðverkur
- mikil máttleysi- eða þreytutilfinning
- hár blóðsykur
- þyngdartap
- þroti, þar á meðal þroti á höndum, ökkum eða fótum
- aukið gildi kreatíníns í blóði
- hita- og svitakóf
- hósti
- niðurgangur
- vöðva og liðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lungnabólga
- há blóðfitugildi (þríglýseríðar, kólesteról)
- þunglyndi
- kvíði
- hraður hjartsláttur
- fundið er fyrir hröðum hjartslætti, hjartaflökti eða þungum hjartslætti (hjartsláttarónot)
- hjartabilun, veldur mæði og þrota á fótleggjum
- óreglulegur hjartsláttur, þar með talið gáttatíf
- óþægindi fyrir brjósti, kemur oft fram við áreynslu
- blóðtappi í lungum, veldur brjóstverk og mæði
- meltingartruflun
- uppþemba
- sár í munni
- munnþurrkur
- húðútbrot
- blóð í þvagi
- aukið gildi ensímsins aspartat amínótransferasa í blóði
- aukið gildi ensímsins alanín amínótransferasa í blóði
- beinbrot
- sýking í maga og görnum
- ringlun
- mikil syfja ásamt lágu orkustigi
- breyting á bragðskyni

- blóðnasir
- bólga í magaslímhúð
- há gildi bílírúbíns í blóðinu
- kláði
- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi
- bráðar, mögulega afturkræfar nýrnaskemmdir
- brjóstverkur sem er ótengdur hjartanu
- erfðileikar við hugsun, minni og úrlausn vandamála (vitæna skerðing)
- alvarleg sýking (sýklasótt)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í auga (tárubólga)
- óeðlilegt hjartalínurit, sem getur bent til hjartavandamála
- bólga í slímhúðum t.d. í nefi, munni eða meltingarfærum
- aukið gildi gamma glutamýltransferasa í blóði
- húðsýking
- ofnæmisviðbrögð
- hjartaáfall
- lungnabólga
- lifrabílun
- lifrabólga
- blæðing frá þvagrás (rásin sem leiðir þvag úr þvagblöðru)
- brjóstverkur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta) – ekki var greint frá þeim við notkun Akeega heldur við notkun niraparibs eða abirateron acetats (innihaldsefni Akeega):

- fækkun allra tegunda blóðkorna (blóðfrumnafeð)
- ástand í heila með einkennum þ.m.t. flog, höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni) sem er bráðaástand sem getur leitt til líffæraskemmda eða verið lífshættulegt
- nýrnahettuvandamál (tengist söltum og vatni) þegar of lítil framleiðsla er af hormóni sem getur valdið vandamálum eins og máttleysi, þreytu, lystarleysi, ógleði, vöskvaskorti og húðbreytingum
- bólga í lungum vegna ofnæmisviðbragða (lungnablöðrubólga vegna ofnæmis)
- vöðvakvilli, sem getur valdið vöðvamáttleysi, stífleika eða krampa
- niðurbrot vöðvavefs (rákvöðvalýsa), sem getur valdið vöðvakrampa eða verkjum, þreytu og dökku þvagi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Akeega

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ílátinu (þynnu, innri vasa, ytri vasa og öskju) á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Akeega inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru niraparib og abirateron acetat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg niraparib og 500 mg abirateron acetat.
- Önnur innihaldsefni töflukjarnans eru vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, hyprómellósi, mjólkursykurseinhýdrat, magnesíumstearat, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat. Filmuhúðin inniheldur rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), natríumlárylsúlfat, glýserólmónókaprýlókapat, pólývínýlalkóhól, talkúm og títrandíoxíð (E171) (sjá kafla 2 „Akeega inniheldur laktósa og natríum“).

Lýsing á útliti Akeega og pakkingastærðir

Akeega filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular sporöskjulaga töflur með „N 100 A“ áletrað á aðra hliðina og hin hliðin er auð.

Hver 28 daga askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í tveimur pappavösum, hvor með 28 filmuhúðuðum töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.