

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra niraparibo tozilatato monohidrato, atitinkančio 50 mg niraparibo (*niraparibum*), ir 500 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetat*), atitinkančio 446 mg abiraterono.

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra niraparibo tozilatato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo (*niraparibum*), ir 500 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetat*), atitinkančio 446 mg abiraterono.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 241 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Gelsvai oranžinė ar gelsvai ruda ovali plėvele dengta tabletė (22 mm x 11 mm), su įspaudu „N 50 A“ vienoje pusėje ir lygi kitoje pusėje.

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinė ovali plėvele dengta tabletė (22 mm x 11 mm), su įspaudu „N 100 A“ vienoje pusėje ir lygi kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Akeega kartu su prednizonu arba prednizolonu yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (mKAPV) ir kuriems yra BRCA 1/2 mutacijų (germinacinių ir/arba somatinių) bei kuriems nėra klinikinių indikacijų taikyti chemoterapiją, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Akeega kartu su prednizonu ar prednizolonu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis prostatos vėžio gydymo vaistiniais preparatais patirties.

Prieš pradedant gydymą Akeega, naudojant validuotą tyrimo metodą reikia nustatyti, ar BRCA būklė yra teigiama (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Akeega dozė yra 200 mg/1 000 mg (dvi 100 mg niraparibo / 500 mg abiraterono acetato tabletės), vartojama kaip vienkartinė paros dozė kasdien maždaug tuo pačiu metu (žr. toliau „Vartojimo metodas“). Dozei mažinti galima skirti 50 mg/500 mg tabletę.

Pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) analogu.

Prednizono ar prednizolono dozavimas

Akeega vartojamas kartu su 10 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Gydymo trukmė

Pacientus reikia gydyti iki pasireikš ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas.

Praleista dozė

Jei praleidžiama Akeega arba prednizono ar prednizolono dozė, ją reikia suvartoti kaip galima greičiau tą pačią dieną ir sekančią dieną grįžti prie normalaus dozavimo plano. Negalima vartoti daugiau tablečių norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, kuriems išsivysto ≥ 3 -ojo laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos, gydymą reikia laikinai nutraukti ir skirti atitinkamą medicininį gydymą (žr. 4.4 skyrių). Gydymo Akeega iš naujo pradėti negalima tol, kol toksinio poveikio simptomai nepalengvės iki 1-ojo laipsnio arba iki pradinio lygio.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, kuriems išsivysto ≥ 3 -iojo laipsnio arba netoleruojamas hematologinis toksinis poveikis, Akeega dozavimą reikia laikinai, bet ne visai nutraukti ir apsvarstyti palaikomąjį gydymą. Jei per 28 dienas nuo laikino dozavimo nutraukimo hematologinis toksinis poveikis nesumažėjo iki priimtino lygio, Akeega vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

1 lentelėje pateikiamos dozės koregavimo rekomendacijos, esant trombocitopenijai ir neutropenijai.

1 lentelė. Dozės koregavimo rekomendacijos, esant trombocitopenijai ir neutropenijai

1-ojo laipsnio	Keisti nereikia, apsvarstyti kassavaitinį stebėjimą.
2-ojo laipsnio	Stebėti bent kartą per savaitę ir apsvarstyti Akeega dozavimo atidėjimą, kol sumažės iki 1-ojo laipsnio ar pradinio lygio. ¹ Atnaujinti Akeega vartojimą taikant 28 dienas po dozavimo atnaujinimo rekomenduojamą kassavaitinį stebėjimą.
≥ 3 -iojo laipsnio	Atidėti Akeega vartojimą ir stebėti mažiausiai kartą per savaitę, kol trombocitų ir neutrofilų rodmenys pagerės iki 1-ojo laipsnio ar pradinio lygio. ¹ Tuomet atnaujinti Akeega vartojimą arba, jeigu reikia, skirti po dvi mažesnio stiprumo tabletes (50 mg/500 mg). 28 dienas po dozavimo atnaujinimo arba pradėjus vartoti mažesnio stiprumo dozę (dvi 50 mg/500 mg tabletes) rekomenduojama kas savaitę stebėti kraujo tyrimus. Pradėjus vartoti mažesnio stiprumo dozę, daugiau informacijos apie kepenų funkciją pateikiama toliau poskyryje „Rekomenduojamas stebėjimas“.
Antrasis ≥ 3 -iojo laipsnio pasireiškimas	Atidėti Akeega vartojimą ir stebėti mažiausiai kartą per savaitę, kol trombocitų ir (arba) neutrofilų rodmenys pagerės iki 1-ojo laipsnio. Tolesnį gydymą atnaujinti reikia skiriant dvi mažesnio stiprumo tabletes (50 mg/500 mg). Atnaujinus gydymą mažesnio stiprumo Akeega , pacientą rekomenduojama 28 dienas stebėti kartą per savaitę. Pradėjus vartoti mažesnio stiprumo dozę

	(dvi 50 mg/500 mg tabletės), daugiau informacijos apie kepenų funkciją pateikiama toliau poskyryje „Rekomenduojamas stebėjimas“.
	Jei pacientas jau ir taip vartojo mažesnio stiprumo Akeega tabletes (50 mg/500 mg) , reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą.
Trečiasis $\geq$ 3-iojo laipsnio pasireiškimas	Gydymą nutraukti visam laikui.

¹ Laikino gydymo Akeega nutraukimo atveju siekiant palaikyti abiraterono acetato paros dozę gydytojas gali nuspręsti skirti abiraterono acetatą ir prednizoną ar prednizoloną (žr. abiraterono acetato skyrimo informaciją).

Akeega dozavimą toliau galima tęsti tik tuomet, kai toksinis poveikis dėl trombocitopenijos ir neutropenijos sumažėja iki 1-ojo laipsnio ar pagerėja iki pradinio lygio. Gydymą galima tęsti skiriant mažesnio stiprumo Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletės). Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4.8 skyriuje.

Pasireiškus $\geq$ 3-iojo laipsnio anemijai gydymą Akeega reikia laikinai nutraukti ir skirti palaikomąsias priemones, kol būklė pagerės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio. Jei anemija išlieka, remiantis klinikiniu sprendimu, reikia apsvarstyti sumažinti dozę (skirti dvi 50 mg/500 mg tabletes). Dozės koregavimo rekomendacijos esant anemijai pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės koregavimo rekomendacijos esant anemijai

1-ojo laipsnio	Keisti nereikia, apsvarstyti kas savaitinį stebėjimą.
2-ojo laipsnio	Jei pradinė anemija buvo $\leq$ 1-ojo laipsnio, reikia 28 dienas stebėti bent jau kas savaitę.
$\geq$ 3-iojo laipsnio	Atidėti Akeega ¹ vartojimą ir taikyti palaikomąjį gydymą bei stebėti mažiausiai kartą per savaitę, kol rodmenys pagerės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio. Jei anemija išlieka, remiantis klinikiniu sprendimu, reikia apsvarstyti dozės mažinimą [skirti 2 mažesnio stiprumo tabletes (50 mg/500 mg)]. Pradėjus vartoti mažesnio stiprumo dozę, daugiau informacijos apie kepenų funkciją pateikiama toliau poskyryje „Rekomenduojamas stebėjimas“.
Antrasis $\geq$ 3-iojo laipsnio pasireiškimas	Atidėti Akeega vartojimą, taikyti palaikomąjį gydymą bei stebėti mažiausiai kartą per savaitę, kol rodmenys pagerės iki $\leq$ 2-ojo laipsnio. Po to atnaujinti gydymą skiriant po dvi mažesnio stiprumo tabletes (50 mg/500 mg) . Skiriant mažesnio stiprumo Akeega , rekomenduojamas 28 dienas po gydymo atnaujinimo trunkantis kas savaitinis stebėjimas. Pradėjus vartoti mažesnio stiprumo dozę, daugiau informacijos apie kepenų funkciją pateikiama toliau poskyryje „Rekomenduojamas stebėjimas“.
	Jei pacientas jau vartoja mažesnio stiprumo Akeega tabletes (50 mg/500 mg) , reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą.
Trečiasis $\geq$ 3-iojo laipsnio pasireiškimas	Remiantis klinikiniu sprendimu, reikia apsvarstyti gydymo Akeega nutraukimą.

¹ Laikino gydymo Akeega nutraukimo atveju siekiant palaikyti abiraterono acetato paros dozę gydytojas gali nuspręsti skirti abiraterono acetatą ir prednizoną ar prednizoloną (žr. abiraterono acetato skyrimo informaciją).

Toksinis poveikis kepenims

Gydymą Akeega reikia laikinai nutraukti ir atidžiai stebėti kepenų funkciją pacientams, kuriems išsivysto $\geq$ 3-iojo laipsnio toksinis poveikis kepenims (daugiau kaip penkis kartus nei viršutinė normos riba [VNR] padidėja alaninaminotransferazės [ALT] ar aspartataminotransferazės [ALT] aktyvumas) (žr. 4.4 skyrių).

Vėl skirti gydymą galima tik kai paciento kepenų funkcijos tyrimai grįžta į prieš tai buvusį lygį, gydymas atnaujinamas skiriant sumažintą vienos įprastinio Akeega stiprumo tabletės dozę (atitinkančią 100 mg niraparibo / 500 mg abiraterono acetato). Pacientams, kuriems atnaujinamas gydymas, tris mėnesius mažiausiai kas dvi savaites ir vėliau kartą per mėnesį reikia stebėti transaminazių aktyvumą kraujo serume. Jei toksinis poveikis kepenims pasikartoja skiriant sumažintą 100 mg/500 mg paros dozę (1 tabletę), gydymą Akeega reikia nutraukti.

Jeigu vartojant Akeega pacientui pasireiškia sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT ar AST aktyvumas 20 kartų didesnis už VNR), gydymas turi būti visam laikui nutrauktas.

Visam laikui gydymą Akeega reikia nutraukti pacientams, kuriems kartu pasireiškia 3 kartus už VNR didesnis ALT aktyvumo padidėjimas ir 2 kartus didesnis už VNR bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas, kai nėra tulžies latakų obstrukcijos ar kitų priežasčių, galinčių sukelti rodiklių padidėjimą tuo pačiu metu (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas stebėjimas

Siekiant stebėti kliniškai reikšmingus bet kurio hematologinio rodiklio pokyčius, bendrą kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradedant gydymą, pirmąjį gydymo mėnesį kartą per savaitę, kitus du mėnesius kartą per dvi savaites ir toliau pirmuosius gydymo metus kartą per mėnesį bei likusį gydymo laiką kas antrą mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Aminotransferazių aktyvumas ir bendrojo bilirubino koncentracija turi būti išmatuoti prieš pradedant gydymą, kas antrą savaitę pirmus tris gydymo mėnesius ir vėliau kas mėnesį pirmuosius gydymo metus bei kas du mėnesius likusio gydymo metu. Po laikino dozavimo nutraukimo vėl pradedant gydymą mažesnio stiprumo doze (po dvi tabletes), prieš atnaujinant įprastą stebėjimą, šešias savaites kas dvi savaites reikia stebėti kepenų funkciją dėl padidėjusios abiraterono ekspozicijos rizikos (žr. 5.2 skyrių). Kalio koncentraciją kraujo serume pirmuosius gydymo metus reikia stebėti kas mėnesį, o likusį gydymo laiką – kas antrą mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Kraujo spaudimą pirmus du mėnesius reikia stebėti kas savaitę, toliau pirmus gydymo metus kartą per mėnesį ir kas antrą mėnesį likusį gydymo laiką.

Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo hipokalemija, ar tiems, kuriems hipokalemija išsivystė gydymo Akeega metu, reikia stengtis palaikyti $\geq 4,0$ mM kalio koncentraciją.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesunkiai (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės keisti nereikia. Duomenų apie kelių Akeega dozių klinikinį saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai ar sunkiai (B ar C klasė pagal *Child-Pugh*), nėra. Dozės koregavimo numatyti negalima. Akeega vartojimą reikia atsargiai įvertinti pacientams, kuriems kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, kai nauda jiems turi būtų akivaizdžiai didesnė už galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Akeega vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai, negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi nesunkiai ar vidutiniškai, dozės keisti nereikia, nors esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui dėl galimos padidėjusios niraparibo ekspozicijos reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia su saugumu susiję reiškiniai. Duomenų apie Akeega vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ar galutinės stadijos inkstų liga ir atliekama dializė, nėra; Akeega skirti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, galima tik tada, jeigu nauda yra didesnė už galimą riziką, ir pacientą reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia inkstų funkcijos sutrikimo požymių ir nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Akeega neskirtas gydyti vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Akeega skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia gerti kaip vieną dozę kartą per parą. Akeega reikia vartoti nevalgius, iki valgio likus bent 1 valandai arba po valgio praėjus bent 2 valandoms (žr. 5.2 skyrių). Siekiant optimalios absorbcijos, Akeega tabletes reikia nuryti visas užsigeriant vandeniu, jų negalima laužyti, smulkinti ar kramtyti.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš liečiant ar vartojant vaistinį preparatą

Nėščios ar galinčios pastoti moterys prieš liesdamos tabletes turi mūvėti pirštines (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas [C klasė pagal *Child-Pugh* (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrių)].

Akeega kartu su prednizonu ar prednizolonu draudžiama vartoti kartu su gydymu Ra-223.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie Akeega vartojantiems pacientams pasireiškusias hematologines nepageidaujamas reakcijas (trombocitopeniją, anemiją ir neutropeniją) (žr. 4.2 skyrių).

Siekiant stebėti, ar gydymo metu neatsiranda kliniškai reikšmingų bet kokių hematologinių rodiklių pokyčių, rekomenduojama bendrą kraujo tyrimą pirmąjį mėnesį atlikti kartą per savaitę, kitus du mėnesius kas dvi savaites, toliau pirmuosius gydymo metus kraujo tyrimus reikia atlikti kas mėnesį, o likusį gydymo laiką kas du mėnesius (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis individualiomis laboratorinėmis vertėmis, tyrimus antrąjį mėnesį gali reikėti stebėti kartą per savaitę.

Jei pacientams pasireiškia sunkus nuolatinis hematologinis toksinis poveikis, įskaitant pancitopeniją, ir jis nepagerėja per 28 paras laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, Akeega vartojimą reikia visai nutraukti.

Dėl trombocitopenijos rizikos pacientams, vartojantiems Akeega, reikia atsargiai skirti kitų vaistinių preparatų, kurie žinomai mažina trombocitų skaičių (žr. 4.8 skyrių).

Po laikino dozavimo nutraukimo dėl nepageidaujamų hematologinių reakcijų vėl pradedant gydymą mažesnio stiprumo doze (po dvi tabletes), prieš atnaujinant įprastą stebėjimą (žr. 4.2 skyrių), šešias savaites kas dvi savaites reikia stebėti kepenų funkciją dėl padidėjusios abiraterono ekspozicijos rizikos (žr. 5.2 skyrių).

Hipertenzija

Prieš pradedant gydymą Akeega, reikia užtikrinti, kad būtų tinkamai kontroliuojama jau esanti hipertenzija, nes Akeega gali sukelti hipertenziją. Du mėnesius kraujospūdis turi būti stebimas mažiausiai kartą per savaitę, vėliau pirmaisiais gydymo metais – kartą per mėnesį, bei likusį gydymo Akeega laiką – kas antrą mėnesį.

Hipokalemija, skysčių susilaikymas ir širdies bei kraujagyslių nepageidaujamos reakcijos dėl mineralkortikoidų pertekliaus

Akeega gali sukelti hipokalemiją ir skysčių susilaikymą (žr. 4.8 skyrių) dėl padidėjusio mineralkortikoidų koncentracijos, atsiradusio dėl CYP17 slopinimo (žr. 5.1 skyrių). Kartu vartojant kortikosteroidų, yra slopinamas adrenokortikotropinio hormono (AKTH) išsiskyrimas, todėl sumažėja šių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Reikia atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra medicininių būklių, galinčių pabloginti hipokalemiją (pvz., kai vartojami širdį veikiantys glikozidai) ar skysčių susilaikymą (pvz., pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas, sunki ar nestabili krūtinės angina, neseniai buvęs miokardo infarktas ar skilvelinė aritmija ir kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas). Pacientams, kuriems pasireiškė su gydymu Akeega susijusi hipokalemija, buvo stebėtas QT pailgėjimas. Reikia kontroliuoti ir koreguoti hipokalemiją bei skysčių susilaikymą.

Prieš gydant pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio širdies nepakankamumo rizika (pvz., buvęs širdies nepakankamumas ar širdies reiškiniai, tokie kaip išeminė širdies liga), reikia gydyti širdies nepakankamumą ir optimizuoti širdies funkciją. Tris mėnesius kas dvi savaites ir vėliau kas mėnesį reikia stebėti, ar nepasireiškia skysčių susilaikymas (svorio padidėjimas, periferinė edema) ir kiti stazinio širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai, ir koreguoti nukrypimus. Akeega reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra buvusi širdies ir kraujagyslių liga.

Akeega vartojantiems pacientams reikia optimizuoti širdies rizikos veiksnių (įskaitant hipertenziją, dislipidemiją ir cukrinį diabetą) valdymą ir reikia stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia širdies ligos požymiai ir simptomai.

Abiraterono acetatas, Akeega sudėtinė dalis, didina mineralkortikoidų koncentraciją ir tai kelia širdies ir kraujagyslių reiškinų riziką. Mineralkortikoidų perteklius gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą. Papildomą sergamumo ir mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių būklės riziką kelia prieš tai taikyta androgenų deprivacijos terapija (ADT) ir senyvas amžius. Į tyrimą MAGNITUDE nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšminga širdies liga, kurią rodo per pastaruosius šešis mėnesius pasireiškęs miokardo infarktas, arterijų ir venų trombozės reiškiniai, sunki ar nestabili krūtinės angina ar nuo II iki IV klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (NYHA) širdies nepakankamumas ar < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Pacientų, kuriems yra buvęs širdies nepakankamumas, klinikinę būklę reikia optimizuoti ir tinkamai valdyti simptomus. Jei yra kliniškai reikšmingas širdies funkcijos pablogėjimas, reikia apsvarstyti gydymo Akeega nutraukimą.

Infekcijos

Tyrimo MAGNITUDE metu Akeega gydytiems pacientams dažniau pasireiškė sunkios infekcijos, įskaitant COVID-19 infekciją, kurios pasibaigė mirtimi. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia infekcijos požymiai ir simptomai. Sunkios infekcijos gali pasireikšti ir kai nėra neutropenijos ir (arba) leukopenijos.

Plaučių embolija (PE)

Tyrimo MAGNITUDE metu buvo gauta pranešimų apie didesnę PE atvejų dažnį Akeega gydomiems pacientams, lyginant su kontroline grupe. Pacientams, kuriems anksčiau buvo PE ar venų trombozė, gali būti didesnė šių būklių pasireiškimo ateityje rizika. Reikia stebėti pacientus, ar jiems nepasireiškia PE klinikinių požymių ir simptomų. Jei pasireiškia klinikiniai PE požymiai, reikia skubiai įvertinti paciento būklę ir skirti atitinkamą gydymą.

Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES)

UGES yra retas grįžtamas neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai besivystančiais simptomais, įskaitant traukulius, galvos skausmą, pakitusią psichikos būklę, regėjimo sutrikimą ar žievinį aklumą, su arba be susijusios hipertenzijos. UGES diagnozę reikia patvirtinti vaizdiniu galvos smegenų tyrimu, pageidautina magnetinio rezonanso tyrimu (MRT).

Buvo gauta pranešimų apie UGES pasireiškimą pacientėms, vartojusioms 300 mg niraparibo (Akeega sudėtinės dalies) monoterapiją kiaušidžių vėžiu sergančiųjų populiacijoje. Tyrimo MAGNITUDE metu, tarp prostatos vėžiu sergančių pacientų, gydytų 200 mg niraparibo, pranešimų apie UGES atvejus nebuvo.

Pasireiškus UGES, gydymą Akeega reikia visam laikui nutraukti ir skirti atitinkamus vaistinius preparatus būklei valdyti.

Toksinis poveikis kepenims ir sutrikusi kepenų funkcija

Toksinis poveikis kepenims yra pripažinta svarbi nustatyta abiraterono acetato, Akeega sudedamosios dalies, keliama rizika. Abiraterono acetato toksinio poveikio kepenims mechanizmas iki galo nesuprantamas. Į Akeega derinio tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (pagal NCI klasifikaciją), ir pacientai, kuriems buvo B ar C klasės pagal *Child Turcotte-Pugh* kepenų funkcijos sutrikimas.

Tyrimo MAGNITUDE ir visų derinio klinikinių tyrimų metu toksinio poveikio kepenims rizika buvo mažinama neįtraukiant į tyrimus pacientų, kurie pradinio vertinimo metu sirgo hepatitu ar jiems buvo reikšmingų kepenų funkcijos tyrimų nukrypimų (bendro bilirubino koncentracija kraujo serume $> 1,5 \times \text{VNR}$ arba tiesioginio bilirubino koncentracija $> 1 \times \text{VNR}$ ir AST ar ALT $> 3 \times \text{VNR}$).

Nedažnai klinikinių tyrimų metu pasireiškė reikšmingas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, dėl kurio buvo laikinai ar visai nutrauktas gydymas (žr. 4.8 skyrių). Aminotransferazių aktyvumą ir bendrą bilirubino koncentraciją kraujo serume reikia matuoti prieš pradėdant gydymą, kas dvi savaites pirmus tris gydymo mėnesius ir toliau kartą per mėnesį pirmuosius metus, o vėliau kas antrą mėnesį gydymo metu. Po laikino dozavimo nutraukimo vėl pradėdant gydymą mažesnio stiprumo doze (po dvi tabletes), prieš atnaujinant įprastą stebėjimą, šešias savaites kas dvi savaites reikia stebėti kepenų funkciją dėl padidėjusios abiraterono ekspozicijos rizikos (žr. 5.2 skyrių). Jei išsivysto klinikiniai simptomai ar požymiai, rodantys toksiinį poveikį kepenims, reikia nedelsiant išmatuoti transaminazių aktyvumą kraujo serume. Pacientams, gydomiems Akeega, padidėjus aminotransferazių aktyvumui, reikia nedelsiant laikinai nutraukti gydymą. Jei bet kuriuo metu ALT ar AST aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus virš VNR, gydymą Akeega reikia laikinai nutraukti ir atidžiai stebėti kepenų funkciją. Gydymą sumažinta doze vėl galima pradėti tik kai kepenų funkcijos tyrimų rezultatai vėl bus tokie kaip paciento pradinio vertinimo metu (žr. 4.2 skyrių).

Visam laikui gydymą reikia nutraukti tiems pacientams, kuriems ALT ar AST aktyvumas padidėja $> 20 \times \text{VNR}$. Gydymą visam laikui reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivysto ALT aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$ kartu su bendro bilirubino koncentracijos padidėjimu $> 2 \times \text{VNR}$, jeigu nėra tulžies latakų obstrukcijos ar kitos bendro šių dviejų rodiklių padidėjimo priežasties.

Jei pacientams bet kuriuo gydymo metu pasireiškia sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 20 kartų virš VNR), gydymą Akeega reikia visam laikui nutraukti.

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo aktyvus ar simptominis virusinis hepatitas, todėl duomenų, pagrindžiančių Akeega vartojimą šioje pacientų populiacijoje, nėra.

Nustatyta, kad vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh* arba bet koks AST ir BB $> 1,5 \times - 3 \times \text{VNR}$) padidina sisteminę abiraterono ir niraparibo ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių saugumo ir veiksmingumo duomenų skiriant keletą Akeega dozių pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Reikia atidžiai įvertinti Akeega skyrimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kai nauda šiems pacientams turi būti akivaizdžiai didesnė už galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Akeega negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Hipoglikemija

Buvo pranešta apie hipoglikemijos atvejus abiraterono acetatą (Akeega sudėtinę dalį) skiriant kartu su prednizonu ar prednizolonu pacientams, kurie sirgo diabetu ir vartojo pioglitazoną ar repaglinidą (metabolizuojamus CYP2C8) (žr. 4.5 skyrių). Todėl diabetu sergantiems pacientams reikia stebėti cukraus koncentraciją kraujyje.

Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija (MDS/ŪML)

Tyrimų su kiaušidžių vėžiu sergančiomis pacientėmis metu buvo gauta pranešimų apie MDS/ŪML, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus, pacientėms, vartojusioms 300 mg niraparibo (Akeega sudėtinės dalies).

MDS/ŪML atvejų pacientus gydant 200 mg niraparibo ir 1 000 mg abiraterono acetato kartu su prednizonu ar prednizolonu, MAGNITUDE tyrimo metu stebėta nebuvo.

Įtarus MDS/ŪML ar užsitęsusių hematologinį toksinį poveikį, kuris nepraėjo laikinai nutraukus gydymą ar sumažinus dozę, pacientą reikia nukreipti pas hematologą tolesniam ištyrimui. Jei patvirtinamas MDS ir (arba) ŪML, gydymą Akeega reikia visam laikui nutraukti ir pacientui skirti atitinkamą gydymą.

Kortikosteroidų nutraukimas ir paciento apsaugojimas nuo stresinių situacijų

Pacientams nutraukus prednizono ar prednizolono vartojimą, patartina imtis atsargumo priemonių ir turi būti stebima, ar nepasireiškia antinksčių žievės nepakankamumas. Jei gydymas Akeega tęsiamas, kai gydymas kortikosteroidais nutraukiamas, pacientą reikia stebėti, ar jam nepasireiškia mineralokortikoidų pertekliaus simptomai (žr. informaciją, pateiktą anksčiau).

Prednizonu ar prednizolonu gydomiems pacientams, kurie patiria neįprastą stresą, gali būti skiriamos padidintos kortikosteroidų dozės prieš stresinę situaciją, stresinės situacijos metu ir po jos.

Kaulų tankis

Vyrams, sergantiems metastaziniu progresavusiu prostatos vėžiu, gali sumažėti kaulų tankis. Abiraterono acetato (Akeega sudėtinės dalies) vartojimas kartu su gliukokortikoidu šį poveikį gali sustiprinti.

Lūžių padažnėjimas ir mirštamumas skiriant su radžio (Ra) 223 dichloridu

Gydymas Akeega bei prednizonu ar prednizolonu kartu su gydymu Ra-223 yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių) dėl klinikinių abiraterono acetato (Akeega sudėtinės dalies) tyrimų metu pastebėtos padidėjusios lūžių rizikos ir padidėjusios mirtingumo tikimybės tarp pacientų, sergančių prostatos vėžiu, kuriems nėra simptomų arba simptomai yra lengvi.

Tolesnio gydymo Ra-223 rekomenduojama nepradėti bent penkias dienas po paskutinio Akeega derinio su prednizonu ar prednizolonu suvartojimo.

Hiperglikemija

Dėl gliukokortikoidų vartojimo gali padidėti hiperglikemija, todėl reikia dažniau matuoti gliukozės koncentraciją cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje.

Poveikis skeleto raumenims

Akeega gydytiems pacientams buvo stebėti miopatijos ir rbdomiolizės atvejai. Abiraterono acetato (Akeega sudėtinės dalies) monoterapijos tyrimų metu dauguma šių atvejų išryškėjo per pirmuosius šešis gydymo mėnesius ir praėjo po to, kai buvo nutrauktas gydymas abiraterono acetatu. Rekomenduojama atsargiai skirti pacientams, kurie tuo pačiu metu yra gydomi vaistiniais preparatais, žinomais sąsajomis su miopatija ir (arba) rbdomiolize.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Dėl rizikos, kad sumažės abiraterono ekspozicija, gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorių, išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių, (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė ir natriis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Klinikinio tyrimo, siekiant įvertinti Akeega ir kitų vaistinių preparatų sąveiką, neatlikta. Sąveikos, nustatytos tyrimais su atskiromis Akeega sudėtinėmis dalimis (niraparibu ar abiraterono acetatu), parodo, kokios yra galimos sąveikos su Akeega.

Kitų vaistinių preparatų poveikis niraparibui ar abiraterono acetatui

CYP3A4 induktoriai ir inhibitoriai

Abirateronas yra CYP3A4 substratas. Klinikiniame tyrime, kuriame sveiki tiriamieji pirmiau buvo gydyti stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu po 600 mg per parą šešias paras, o po to suvartojo vieną 1 000 mg abiraterono acetato dozę, vidutinis abiraterono AUC_∞ plazmoje sumažėjo 55 %. Gydomo Akeega metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, rifabutiną, rifapentiną, fenobarbitalį, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatus), išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių (žr. 4.4 skyrių).

Atskirame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio abiraterono farmakokinetikai.

Niraparibo ar abiraterono acetato poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP2D6 substratai

Abirateronas yra CYP2D6 inhibitorius. Klinikiniame tyrime, kuriame buvo tiriamas abiraterono acetato ir kartu vartojamo prednizono (AAP) poveikis vienkartinę CYP2D6 substrato dekstrometorfano dozei, sisteminė dekstrometorfano ekspozicija (AUC) padidėjo apytikriai 2,9 karto. Dekstrometorfano, aktyvaus dekstrometorfano metabolito, AUC₂₄ padidėjo apytiksliai 33 %. Reikia apsvarstyti siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2D6, dozės mažinimą. CYP2D6 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai apima metoprololį, propranololį, dezipraminą, venlafaksiną, haloperidolį, risperidoną, propafenoną, flekainidą, kodeiną, oksikodoną ir tramadolį.

CYP2C8 substratai

Abirateronas yra CYP2C8 inhibitorius. Klinikiniame tyrime su sveikais tiriamaisiais kartu su pioglitazonu suvartojus vienkartinę 1 000 mg abiraterono acetato dozę, pioglitazono, CYP2C8 substrato, AUC padidėjo 46 %, o kiekvieno iš veikliųjų pioglitazono metabolitų M-III ir M-IV AUC sumažėjo 10 %. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinio poveikio požymių, susijusių su siauro terapinio indekso CYP2C8 substratu, jeigu kartu vartojamas Akeega (dėl jo sudėtyje esančio abiraterono acetato). CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai yra pioglitazonas ir repaglinidas (žr. 4.4 skyrių).

Farmakodinaminė sąveika

Akeega vartojimas kartu su vakcinomis ar imunosupresinėmis medžiagomis netirtas.

Duomenų apie niraparibo vartojimą su citotoksinais vaistiniais preparatais nedaug. Reikia imtis atsargumo priemonių, jeigu Akeega skiriamas kartu su gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, imunosupresinėmis medžiagomis ar kitais citotoksinais vaistiniais preparatais.

Vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą

Kadangi androgenų deprivacijos terapija gali pailginti QT intervalą, patartina imtis atsargumo priemonių, kai Akeega skiriamas su vaistiniais preparatais, žinomai pailginančiais QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsades de pointes*, tokiais kaip antiaritminiai vaistiniai preparatai, priklausantys IA klasei (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasei (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas), metadonas, moksifloksacinas, antipsichoziniai vaistiniai preparatai ir t.t.

Vartojimas su spironolaktonu

Spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptoriaus ir gali didinti prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracijas. Vartoti kartu su Akeega nerekomenduojama (žr. 5.1 skyių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar Akeega sudėtinės dalys arba jų metabolitai patenka į spermą.

Gydymo metu ir praėjus keturiems mėnesiams nuo paskutinės Akeega dozės:

- Jeigu pacientas turi lytinių santykių su nėščia moterimi, reikia naudoti prezervatyvą.
- Jeigu pacientas turi lytinių santykių su vaisinga moterimi, reikia naudoti prezervatyvą kartu su kitu veiksmingu kontracepcijos metodu.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyių).

Nėštumas

Akeega neskirtas vartoti moterims (žr. 4.3 skyių).

Duomenų apie Akeega vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis abiejų Akeega sudėtinių dalių veikimo mechanizmu ir abiraterono acetato tyrimais su gyvūnais, šis vaistinis preparatas potencialiai gali pakenkti vaisiui. Niraparibo toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimai su gyvūnais nebuvo atlikti (žr. 5.3 skyrius).

Žindymas

Akeega neskirtas vartoti moterims.

Vaisingumas

Akeega poveikio vaisingumui klinikinių duomenų nėra. Tyrimų su gyvūnais metu niraparibas arba abiraterono acetatas mažino patinų vaisingumą, tačiau šis poveikis nutraukus gydymą buvo grįžtamas (žr. 5.3 skyių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Akeega gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Akeega vartojantiems pacientams gali pasireikšti silpnumas, nuovargis, svaigulys ar sunkumas susikaupti. Pacientai turėtų atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrieji Akeega saugumo duomenys remiasi III fazės atsitsiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo vienos grupės tyrimo MAGNITUDE duomenimis (N=212). Dažniausios visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios > 10 % tiriamųjų niraparibo ir AAP grupėje, buvo anemija (52,4 %), hipertenzija (34,0 %), vidurių užkietėjimas (34,0 %), nuovargis (31,1 %), pykinimas (25,0 %), trombocitopenija (24,1 %), dusulys (18,9 %), artralgija (18,4 %), nugaros skausmas (17,9 %), astenija (17,0 %), neutropenija (16,0 %), sumažėjęs apetitas (15,6 %), hipokalemija (15,6 %), vėmimas (15,1 %), svaigulys (13,2 %), pilvo skausmas (12,7 %), hiperglikemija (12,7 %), padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas (11,8 %), svorio sumažėjimas (11,8 %), nemiga (11,3 %), leukopenija (10,8 %), limfopenija (10,8 %), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (10,4 %) ir šlapimo takų infekcija (10,4 %). Dažniausiai stebėtos 3–4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (30,7 %), hipertenzija (16,5 %), trombocitopenija (8,5 %), neutropenija (6,6 %), šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje (5,7 %) ir hipokalemija (5,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal dažnumą.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki

< 1/10), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki < 1/100), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis yra išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	labai dažnas	šlapimo takų infekcija
	dažnas	pneumonija, bronchitas, nazofaringitas
	nedažnas	urosepsis, konjunktyvitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	labai dažnas	anemija, trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
	dažnis nežinomas	pancitopenija ⁷
Imuninės sistemos sutrikimai	dažnis nežinomas	padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksiją) ⁷
Endokrininiai sutrikimai	dažnis nežinomas	antinksčių nepakankamumas ⁹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hipokalemija, hiperglikemija
	dažnas	hipertrigliceridemija
Psichikos sutrikimai	labai dažnas	nemiga
	dažnas	depresija, nerimas
	nedažnas	sumišimas,
	dažnis nežinomas	kognityvinės funkcijos suprastėjimas ⁸
Nervų sistemos sutrikimai	labai dažnas	svaigulys
	dažnas	galvos skausmas, kognityvinis sutrikimas
	nedažnas	disgeuzija
	dažnis nežinomas	užpakalinės grįžamos encefalopatijos sindromas (UGES) ⁷
Širdies sutrikimai	dažnas	tachikardija, palpitacijos, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas ¹ , miokardo infarktas, krūtinės angina ²
	nedažnas	QT pailgėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažnas	hipertenzija
	dažnis nežinomas	hipertenzinė krizė ⁷
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažnas	dusulys
	dažnas	kosulys, plaučių embolija, pneumonitas
	nedažnas	kraujavimas iš nosies
	nedažnas	alerginis alveolitas ⁹
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ³
	dažnas	dispepsija, viduriavimas, pilvo tempimas, stomatitas, burnos sausmė
	nedažnas	gleivinės uždegimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	dažnas	kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	išbėrimas ⁵
	nedažnas	padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	labai dažnas	nugaros skausmas, artralgija
	dažnas	mialgija
	dažnis nežinomas	miopatija ⁹ , rabdomiolizė ⁹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dažnas	hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažnas	nuovargis, astenija
	dažnas	periferinė edema
Tyrimai	labai dažnas	šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, svorio sumažėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
	dažnas	AST aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas
	nedažnas	gamaglutamiltransferazės aktyvumo

		padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	dažnas	lūžiai ⁶

- ¹ Įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, dešinėsios širdies pusės nepakankamumą (cor pulmonale), kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą.
- ² Įskaitant vainikinių širdies arterijų ligą, ūminį vainikinių arterijų sindromą.
- ³ Įskaitant viršutinės pilvo dalies skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą.
- ⁴ Įskaitant kepenų citolizę, toksinį poveikį kepenims, kepenų nepakankamumą.
- ⁵ Įskaitant išbėrimą, paraudimą, dermatitą, makulopapulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą.
- ⁶ Įskaitant osteoporozę ir su osteoporoze susijusius lūžius.
- ⁷ Nestebėta skiriant Akeega. Pranešimas gautas poregistraciniu metu skiriant niraparibo monoterapiją.
- ⁸ Nestebėta skiriant Akeega. Pranešimas gautas skiriant niraparibo monoterapiją.
- ⁹ Nestebėta skiriant Akeega. Pranešimas gautas poregistraciniu metu skiriant abiraterono monoterapiją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hematologinis toksinis poveikis

Hematologinis toksinis poveikis (anemija, trombocitopenija ir neutropenija), įskaitant laboratorinių tyrimų duomenis, yra dažniausios nepageidaujamos reakcijos, priskiriamos niraparibui (Akeega sudėtinei daliai). Šie toksinio poveikio reiškiniai pasireiškė per pirmuosius tris gydymo mėnesius, jų dažnis bėgant laikui mažėjo.

Į tyrimą MAGNITUDE ir kitus Akeega tyrimus buvo įtraukiami tiriamieji, atitinkantys toliau pateiktus hematologinius rodiklius: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\,500$ ląstelių/ μ l; trombocitai $\geq 100\,000$ ląstelių/ μ l ir hemoglobinas ≥ 9 g/dl. Hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo valdomos stebint laboratorinius tyrimus ir keičiant dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Anemija

Tyrimo MAGNITUDE metu anemija buvo dažniausia nepageidaujama reakcija (52,4 %) ir dažniausiai stebimas 3–4 laipsnio reiškinys (30,7 %). Anemija pasireiškė anksti gydymo pradžioje (pasireiškimo laiko mediana 64 dienos). Tyrimo MAGNITUDE metu 24,1 % pacientų buvo laikinai nutrauktas vaistinio preparato dozavimas ir 13,7 % sumažinta dozė. Dvidešimt septyniems procentams pacientų reikėjo bent vienos su anemija susijusios eritrocitų transfuzijos. Gydymą dėl anemijos reikėjo nutraukti sąlyginai nedideliame pacientų skaičiui (2,8 %).

Trombocitopenija

Tyrimo MAGNITUDE metu 24,1 % gydytų pacientų buvo pranešta apie trombocitopeniją, o 8,5 % pacientų pasireiškė 3–4 laipsnio trombocitopenija. Laiko nuo pirmos dozės iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 71 diena. Tyrimo MAGNITUDE metu trombocitopenija buvo valdoma keičiant dozę (laikinais nutraukus gydymą 11,3 % ir sumažinus dozę 2,8 %) bei, esant reikalui, atliekant trombocitų transfuziją (3,8 %) (žr. 4.2 skyrių). Gydymas buvo nutrauktas 0,5 % pacientų. Tyrimo MAGNITUDE metu 1,9 % pacientų pasireiškė gyvybei nepavojingas kraujavimo reiškinys.

Neutropenija

Tyrimo MAGNITUDE metu 16,0 % pacientų pasireiškė neutropenija, 6,6 % pasireiškė 3–4 laipsnio neutropenija. Laiko nuo pirmos dozės iki pirmojo neutropenijos pasireiškimo mediana buvo 65 dienos. Dėl neutropenijos gydymą reikėjo laikinai nutraukti 6,6 % pacientų ir 1,4 % pacientų reikėjo dozę sumažinti. Gydymo dėl neutropenijos nutraukti nereikėjo. Tyrimo MAGNITUDE metu 0,9 % pacientų kartu pasireiškė infekcija.

Hipertenzija

Hipertenzija yra abiejų Akeega sudėtinių dalių sukeliamą nepageidaujama reakcija. Į visus derinio tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija (nuolatinis sistolinis kraujospaudimas [KS] ≥ 160 mmHg arba diastolinis KS ≥ 100 mmHg). Apie hipertenziją buvo pranešta 34 % pacientų, iš kurių 16,5 % buvo ≥ 3 laipsnio hipertenzija. Hipertenzijos pasireiškimo laiko mediana buvo 60,5 dienos. Hipertenzija buvo valdoma papildomais vaistiniais preparatais.

Kraujospūdis turi būti sureguliuotas prieš pradedant vartoti Akeega ir jį reikia stebėti gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Širdies reiškiniai

Tyrimo MAGNITUDE gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių širdies sutrikimų (visų laipsnių) dažnis buvo panašus abiejose grupėse, išskyrus aritmijos kategoriją: nepageidaujamos reakcijos buvo stebėtos 13,2 % pacientų niraparibo ir AAP grupėje bei 7,6 % pacientų placebo ir AAP grupėje (žr. 4.4 skyrių). Didelis aritmijų dažnis daugiausiai buvo dėl pasireiškusių mažo laipsnio palpitacijų, tachikardijų ir prieširdžių aritmijų.

Niraparibo ir AAP grupėje aritmijos reiškinių pasireiškimo laiko mediana buvo 81 diena bei 262 dienos placebo ir AAP grupėje. Aritmijos reiškiniai praėjo 64,3 % pacientų niraparibo ir AAP grupėje bei 62,5 % tiriamųjų placebo ir AAP grupėje.

Širdies nepakankamumo, ūminio širdies nepakankamumo, lėtinio širdies nepakankamumo, stazinio širdies nepakankamumo dažnis buvo 2,8 % niraparibo ir AAP grupėje, lyginant su 1,9 % placebo ir AAP grupėje. Laiko iki ypatingą susidomėjimą keliančio nepageidaujamo reiškinio širdies nepakankamumo pasireiškimo mediana buvo 312 dienų niraparibo ir AAP grupėje bei 83 dienos placebo ir AAP grupėje. Širdies nepakankamumo reiškiniai praėjo 16,7 % pacientų niraparibo ir AAP grupėje bei 25 % pacientų placebo ir AAP grupėje.

Apibendrintu terminu apibūdinama išeminė širdies liga (apėmė pageidautinus terminus: krūtinės angina, ūminį miokardo infarktą, ūminį vainikinių arterijų sindromą, nestabilią krūtinės angina ir vainikinių arterijų aterosklerozę) pasireiškė 5,2 % niraparibo ir AAP grupėje lyginant su 4,7 % placebo ir AAP grupėje. Laiko iki ypatingą susidomėjimą keliančio nepageidaujamo reiškinio išeminės širdies ligos pasireiškimo mediana buvo 684 dienos niraparibo ir AAP grupėje ir 296 dienos placebo ir AAP grupėje. Išeminės širdies ligos reiškiniai praėjo 81,8 % pacientų niraparibo kartu su AAP grupėje ir 80 % pacientų placebo kartu su AAP grupėje.

Toksinis poveikis kepenims

Bendras toksinio poveikio dažnis tyrimo MAGNITUDE buvo panašus niraparibo ir AAP grupėje (14,2 %) bei placebo ir AAP grupėje (12,8 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose). Didžioji dauguma šių įvykių buvo mažo laipsnio aminotransferazės aktyvumo padidėjimas. 1,4 % pacientų niraparibo kartu su AAP grupėje pasireiškė 3-iojo laipsnio ir vienam pacientui (0,5 %) 4-ojo laipsnio reiškinys. Sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis taip pat buvo 1,4 %. Laiko iki toksinio poveikio kepenims pasireiškimo mediana tyrimo MAGNITUDE metu buvo 43 dienos. Toksinis poveikis kepenims buvo valdomas 1,9 % pacientų laikinai nutraukiant dozavimą ir 0,9 % pacientų sumažinant dozę. Gydymą tyrimo MAGNITUDE dėl toksinio poveikio kepenims nutraukė 0,9 % pacientų.

Vaikų populiacija

Akeega tyrimų su vaikų populiacija atlikta nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo Akeega perdozavimo atveju nėra. Esant perdozavimui gydytojai turi taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą, įskaitant stebėjimą, ar nepasireiškia aritmijos, hipokalemija ir skysčių susilaikymo požymiai ir simptomai. Taip pat reikia įvertinti kepenų funkciją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – LO1XK52

Veikimo mechanizmas

Akeega yra niraparibo, poli(ADF ribozės) polimerazės (PARP) inhibitoriaus, ir abiraterono acetato (abiraterono provaisto), CYP17 inhibitoriaus, nukreipto prieš dvi onkogenines pacientų, sergančių mKAPV, priklausomybes ir homologinės rekombinacinės reparacijos geno pokyčius, derinys.

Niraparibas

Niraparibas slopina poli(ADF ribozės) polimerazės (PARP) fermentus PARP-1 ir PARP-2, kurie reikalingi DNR reparacijai. *In vitro* tyrimai parodė, kad niraparibo sukeltas citotoksiškumas gali būti susijęs su PARP fermentų aktyvumo ir padidėjusio PARP ir DNR kompleksų susidarymo slopinimu, lemiančiu DNR pažeidimą, apoptozę ir ląstelių žūtį.

Abiraterono acetatas

Abiraterono acetatas *in vivo* virsta abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi. Konkrečiai – abirateronas selektyviai slopina fermentą 17 α -hidroksilazę/C17,20-liazę (CYP17). Šis fermentas yra išreikštas ir reikalingas androgenų biosintzei sėklidžių, antinksčių ir prostatos navikų audiniuose. CYP17 katalizuoja pregnenolono ir progesterono virsmą testosterono prekursoriais – DHEA (dehidroepiandrosteronu) ir androstenedionu, atitinkamai per 17 α -hidroksilinimą ir C17,20 jungties skėlimą. CYP17 slopinimas taip pat sukelia padidėjusią mineralkortikoidų gamybą antinksčiuose (žr. 4.4 skyrių).

Androgenams jautri prostatos karcinoma reaguoja į gydymą, kuris mažina androgenų koncentraciją. Androgenų koncentraciją mažinančio gydymo būdai, tokie kaip gydymas liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogais ar atliekant orchiektomiją, sumažina androgenų gamybą sėklidėse, tačiau neveikia androgenų gamybos antinksčiuose ar navike. Kartu su LHAH analogais (ar orchiektomija) skiriamas gydymas abirateronu sumažina testosterono koncentraciją kraujo serume iki neaptinkamos koncentracijos (naudojant komercinius tyrimus).

Farmakodinaminis poveikis

Abiraterono acetatas

Abirateronas sumažina testosterono ir kitų androgenų koncentraciją kraujo serume labiau nei vartojant vien tik LHAH analogus ar atlikus orchiektomiją. Tai yra CYP17 fermento, reikalingo androgenų biosintzei, selektyvaus slopinimo rezultatas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirmos eilės gydymas mKAPV sergantiems pacientams, kuriems yra BRCA 1/2 mutacijų

Akeega veiksmingumas buvo nustatytas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo daugiacentrio III fazės klinikinio tyrimo MAGNITUDE (tyrimas 64091742PCR3001), atlikto su mKAPV sergančiais pacientais, metu.

Tyrimas MAGNITUDE buvo III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugiacentris tyrimas, kuriame buvo vertinamas gydymas kartą per parą vartojamu niraparibo (200 mg) ir abiraterono acetato (1 000 mg) deriniu kartu su prednizonu (10 mg), lyginant jį su standartiniu gydymu AAP. Veiksmingumo duomenys pagrįsti 1-osios grupės, kurioje buvo 423 mKAPV sergantys pacientai, kuriems buvo atrinktų HRR genų mutacijų. Šiems pacientams atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo skirtas gydymas niraparibu ir AAP (N=212) arba placebo ir AAP (N=211), vartojant per burną kartą per parą. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo ar mirties.

Į tyrimą buvo įtraukti mKAPV sergantys pacientai, kuriems prieš tai nebuvo skirtas sisteminis gydymas nuo mKAPV, išskyrus anksčiau taikytą trumpalaikį gydymą AAP (mažiau kaip 4 mėnesius)

ir taikomą ADT. Visų pacientų kraujo plazmos, kraujo ir (arba) naviko audinio mėginiai buvo tiriami naudojant validuotus naujos kartos sekoskaitos tyrimus, siekiant nustatyti, ar nėra germinacinių ir (arba) somatinių ląstelių HRR genų mutacijų. Į tyrimą buvo įtraukti 225 tiriamieji (113 tiriamųjų vartojo Akeega), kuriems buvo BRCA 1/2 mutacijų. Papildomai į tyrimą buvo įtraukti 198 pacientai (99 pacientai vartojo Akeega), kuriems buvo ne BRCA 1/2 mutacijų (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2).

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo išgyvenamumas be radiografinio progresavimo (IBRP), kaip apibrėžta koduotos nepriklausomos radiologinės centrinės peržiūros (angl. *blinded independent central radiology*, BICR), remiantis solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) 1.1 versija (minkštųjų audinių pažeidimams) ir prostatos vėžio klinikinių tyrimų darbo grupės 3 (angl. *Prostate Cancer Working Group-3*, PCWG-3) kriterijus (kaulų pažeidimams). Antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo laikas iki citotoksinės chemoterapijos (LCC), laikas iki simptominio progresavimo (LSP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI).

Visoje HRR pakitimų populiacijoje pagrindiniai veiksmingumo rezultatai, stebėjimo laiko medianai esant 18,6 mėnesio, parodė statistiškai reikšmingą BICR įvertintą IBRP, kai RS = 0,729 (95 % PI: 0,556, 0,956; p=0,0217).

4 lentelėje pateikiama įtrauktų į tyrimo MAGNITUDE 1-ąją grupę pacientų su BRCA pokyčiais demografinės informacijos ir pradinių charakteristikų santrauka. PSA mediana diagnozės nustatymo metu buvo 41,07 µg/l (intervalas 01–12080). Tyrimo pradžioje visų pacientų veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Visi pacientai, kuriems prieš tai buvo atlikta orchiektomija, toliau tęsė androgenų deprivacijos terapiją GnRH analogu.

4 lentelė. Tyrimo MAGNITUDE 1-osios grupės (BRCA) demografinių duomenų ir pradinių charakteristikų santrauka

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Placebas+AAP¹ N=112 n (%)	Iš viso N=225 n (%)
Amžius (metais)			
< 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)
Mediana	67,0	68,0	68,0
Intervalas	45-100	43-88	43-100
Rasė			
Baltųjų	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Azijiečių	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Juodaodžių	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Nežinoma	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikavimo veiksniai			
Prieš tai skirta chemoterapija taksanais	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Buvusi tikslinės AR terapijos ekspozicija	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Buvęs AAP vartojimas	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Pradinės ligos charakteristikos			
Gleason skalės balas ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Kaulų pažeidimas	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Vidaus organų liga (kepenų, plaučių, antinksčių, kita)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastazių būklė pradinės diagnozės metu (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Laiko nuo pradinės diagnozės iki randomizacijos mediana (metais)	2,00	2,31	2,26
Laiko nuo mKAPV iki pirmosios dozės	0,27	0,28	0,27

mediana (metais)			
BPI-SF skausmo balas (paskutinio vertinimo prieš pirmąją dozę balas)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
Nuo 1 iki 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
ECOG veiklumo būklės balas			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednizonas ar prednizolonas

Statistiškai reikšmingas IBRP pagerėjimas BICR vertinimu buvo pagrindinės analizės metu stebėtas tiriamiesiems, kuriems buvo BRCA pokyčių, skiriant niraparibą ir AAP, lyginant su tiriamaisiais, kuriems buvo BRCA pokyčių, gydytais placebo su AAP. BRCA populiacijos veiksmingumo rezultatai pateikiami 5 lentelėje. *BICR* įvertinto išgyvenamumo be radiografinio progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė BRCA populiacijoje yra pateikiama 1 pav.

5 lentelė. BRCA populiacijos tyrime MAGNITUDE veiksmingumo rezultatai

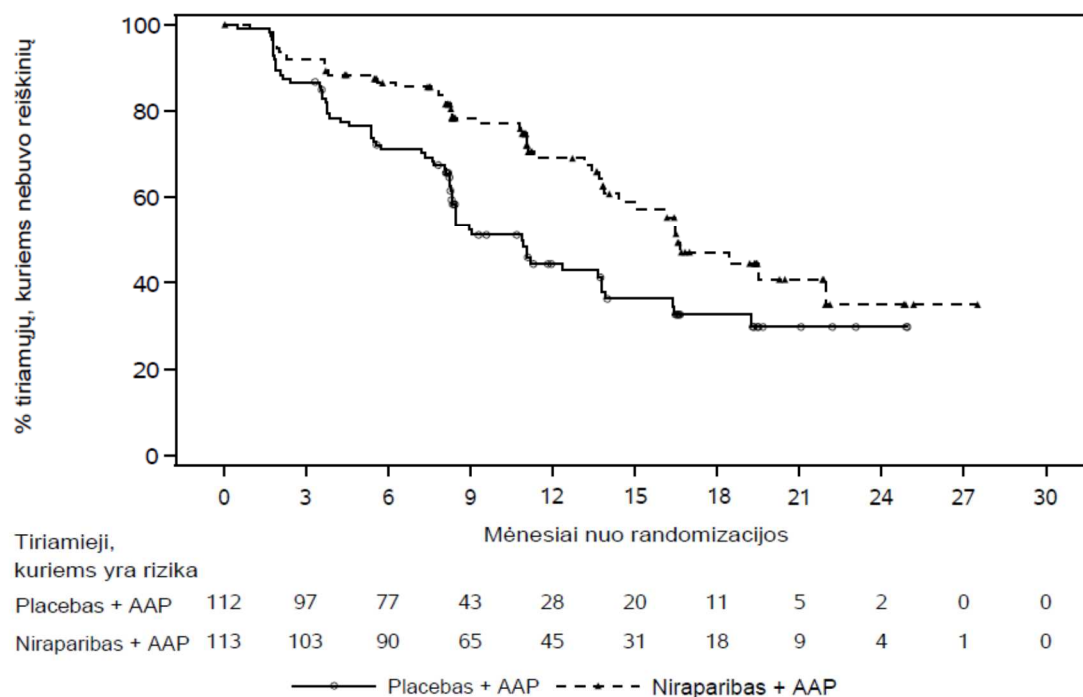
Vertinimo kriterijai	Akeega+P ¹ (N=113)	Placebas+AA P ¹ (N=112)
Išgyvenamumas be radiografinės progresijos ²		
Ligos progresavimo reiškinys ar mirtis (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	16,6 (13,9, NA)	10,9 (8,3, 13,8)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,533 (0,361, 0,789)	
p-reikšmė	0,0014	
Bendras išgyvenamumas ³		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,788 (0,554, 1,120)	

¹ P=prednizonas ar prednizolonas

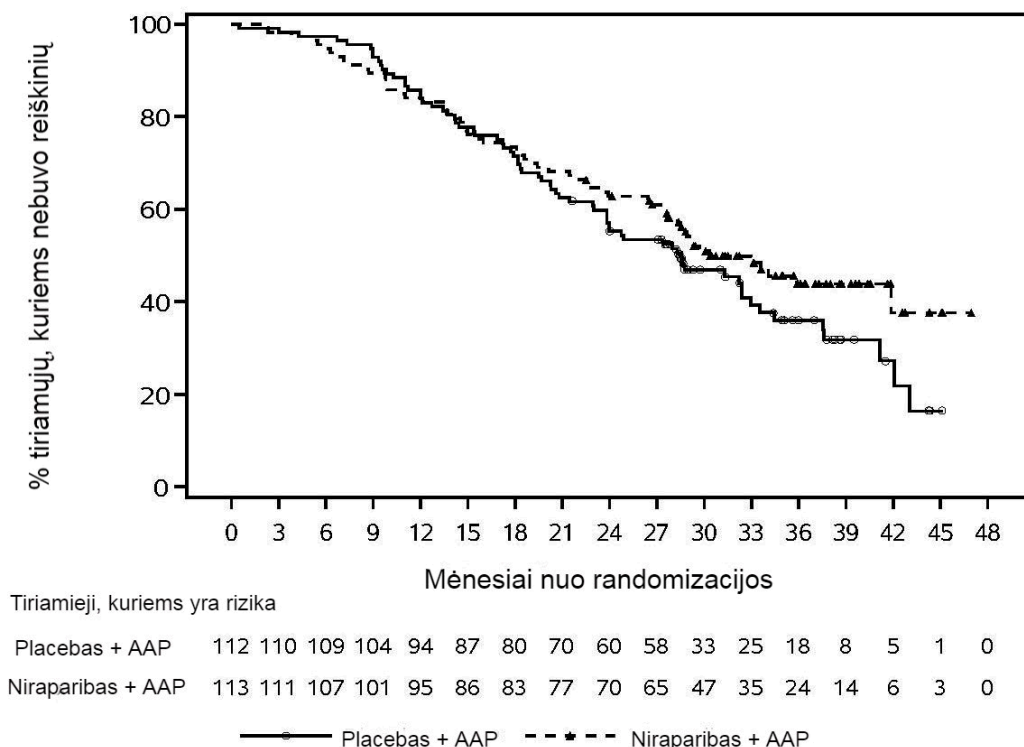
² Pagrindinė analizė / tarpinė analizė (duomenų rinkimo pabaigos data: 2021 m. spalio 8 d.), stebėjimo medianai esant 18,6 mėnesio.

³ Galutinė analizė (duomenų rinkimo pabaigos data: 2023 m. gegužės 15 d.), stebėjimo medianai esant 35,9 mėnesio.
NA = negalima apskaičiuoti

1 pav. *BICR įvertinto išgyvenamumo be radiografinio progresavimo Kaplan-Meier kreivė BRCA populiacijoje (MAGNITUDE, pagrindinė analizė)*



2 pav. *Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė (MAGNITUDE, 1-oji kohorta, BRCA, galutinė analizė)*



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Akeega tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais dėl piktybinių prostatos navikų duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Niraparibo ir abiraterono vartojimas kartu neturėjo įtakos atskirų sudedamųjų dalių ekspozicijai. Niraparibo ir abiraterono AUC ir $C_{\max}$ yra palyginamos, kai šios medžiagos vartojamos kaip Akeega įprasto stiprumo (100 mg/500 mg) plėvele dengtos tabletės ar kai vartojamos kaip dviejų atskirų sudėtinių dalių derinys, lyginant su ekspozicija skiriant monoterapiją.

Absorbcija

Akeega

mKAPV sergantiems pacientams, kurie vartojo keletą Akeega tablečių dozių nevalgius ir prieš vaistinio preparato vartojimą nevalgius tam tikrą laiką, bei nevalgius tam tikrą laiką po vaistinio preparato suvartojimo, didžiausia niraparibo koncentracija kraujo plazmoje buvo pasiekta per vidutiniškai 3 valandas, o abiraterono – per vidutiniškai 1,5 valandos.

Santykinio biologinio prieinamumo tyrimo metu didžiausia ($C_{\max}$) ir bendra (AUC_{0-72h}) abiraterono ekspozicija mKAPV pacientams ($n=67$), gydomiems mažesnio stiprumo Akeega plėvele dengtomis tabletėmis (2 x 500 mg/500 mg), buvo atitinkamai 33 % ir 22 % didesnė lyginant su ekspozicija pacientams ($n=67$) vartojantiems atskiras veikliąsias medžiagas (100 mg niraparibo kapsulę ir 4 x 250 mg abiraterono acetato tabletes) (žr. 4.2 skyrių). Atitinkamas ekspozicijos tarp tiriamųjų svyravimas (%CV) buvo 80,4 % ir 72,9 %. Niraparibo ekspozicija buvo lyginama skiriant mažesnio stiprumo Akeega plėvele dengtas tabletes ir pavienes veikliąsias medžiagas.

Niraparibas

Absoliutus niraparibo biologinis prieinamumas yra apytiksliai 73 %. Niraparibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas. Tačiau, dėl didelio pralaidumo ir biologinio prieinamumo, kliniškai reikšmingos sąveikos su vaistiniais preparatais, slopinančiais šiuos nešiklius, rizikos nesitikima.

Abiraterono acetatas

Abiraterono acetatas *in vivo* yra greitai paverčiamas abirateronu (žr. 5.1 skyrių).

Skiriant abiraterono acetato su maistu, lyginant su vartojimu nevalgius, priklausomai nuo riebalų kiekio maiste padidėja vidutinė sisteminė abiraterono ekspozicija: AUC padidėja iki 10 kartų, o $C_{\max}$ – iki 17 kartų. Atsižvelgiant į įprastą maisto turinio ir sudėties svyravimą, abiraterono acetato vartojimas su maistu gali baigtis itin skirtingomis ekspozicijomis. Todėl abiraterono acetato su maistu vartoti negalima.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, tariamasis niraparibo ir abiraterono pasiskirstymo tūris atitinkamai buvo 1 117 l ir 25 774 l, tai rodo, kad šios medžiagos gerai pasiskirsto audiniuose.

Niraparibas

Vidutinis kiekis niraparibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (83,0 %), daugiausia prie serumo albuminų.

Abiraterono acetatas

Žmogaus kraujo plazmoje 99,8 % ^{14}C -abiraterono prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Niraparibas

Niraparibą daugiausia metabolizuoja karboksilesterazės (KE), kad susidarytų pagrindinis neaktyvus metabolitas M1. Masių pusiausvyros tyrime M1 ir M10 (toliau susidarę M1 gliukuronidai) buvo pagrindiniai kraujotakoje aptinkami metabolitai. Galimas CYP3A4 slopinimas žarnyne, esant atitinkamoms niraparibo koncentracijoms, nenustatytas. Esant didelėms koncentracijoms *in vitro* niraparibas yra silpnas CYP1A2 induktorius.

Abiraterono acetatas

Pavartojus ^{14}C -abiraterono acetato kapsulėmis per burną, abiraterono acetatas KE yra hidrolizuojamas į abirateroną, kuris po to pirmiausiai kepenyse yra metabolizuojamas, įskaitant sulfatinimą, hidroksilinimą ir oksidaciją. Abirateronas yra CYP3A4 ir sulfotransferazės 2A1 (SULT2A1) substratas. Didžioji dalis cirkuliuojančių radioaktyvių medžiagų (apytiksliai 92 %) randama abiraterono metabolitų pavidalu. Iš 15 aptinkamų metabolitų, du pagrindiniai metabolitai – abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas – kiekvienas turi maždaug 43 % bendrojo radioaktyvumo. Abirateronas yra vaistinius preparatus metabolizuojančių kepenų fermentų CYP2D6 ir CYP2C8 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Akeega

Remiantis tiriamųjų, sergančių mKAPV, populiacijos farmakokinetikos analize, vidutinis niraparibo ir abiraterono pusinės eliminacijos laikas, kai skiriamas jų derinys, atitinkamai buvo maždaug 62 ir 20 valandų, tariamas niraparibo ir abiraterono klirensas CL/F atitinkamai buvo 16,7 l/h ir 1673 l/h.

Niraparibas

Niraparibas daugiausiai šalinamas per kepenis, tulžį ir inkstus. Per burną pavartojus vienkartinę 300 mg [^{14}C]-niraparibo dozę, apytiksliai 86,2 % (intervalas 71–91 %) dozės buvo rasta šlapime ir išmatose per 21 parą. Šlapime randama 47,5 % radioaktyvios dozės (intervalas 33,4–60,2 %) ir išmatose – 38,8 % dozės (intervalas 28,3–47,0 %). Apibendrinus mėginių, paimtų per šešias paras, duomenis, 40,0 % dozės buvo aptikta šlapime, daugiausia metabolitų pavidalu, ir 31,6 % dozės buvo aptikta išmatose, daugiausiai nepakitusio niraparibo pavidalu. Metabolitas M1 yra įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymų (angl. *the multidrug and toxin extrusion, MATE*) 1 ir 2 substratas.

Abiraterono acetatas

Per burną pavartojus 1 000 mg ^{14}C -abiraterono acetato, apytiksliai 88 % radioaktyvios dozės yra randama išmatose ir maždaug 5 % – šlapime. Pagrindiniai išmatose esantys junginiai yra nepakitęs abiraterono acetatas ir abirateronas (atitinkamai maždaug 55 % ir 22 % suvartotos dozės).

Niraparibo ar abiraterono poveikis nešikliams

Niraparibas menkai slopina P-gp ($\text{SK}_{50}=161\text{ }\mu\text{M}$). Niraparibas yra BCRP, organinių katijonų nešiklio 1 (OCT1), MATE-1 ir 2 inhibitorius, kai SK_{50} vertės atitinkamai yra 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM ir $\leq 0,14\text{ }\mu\text{M}$. Buvo nustatyta, kad pagrindiniai abiraterono metabolitai abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas slopina kepenų sunaudojimo nešiklį organinį anijonų nešiklio polipeptidą 1B1 (OATP1B1) ir dėl to gali didinti vaistinių preparatų, kuriuos eliminuoja OATP1B1, ekspozicijas plazmoje. Klinikinių duomenų, kurie patvirtintų su OATP1B1 nešikliu susijusią sąveiką, nėra.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys prostatos vėžiu, kuriems buvo skiriamas vien niraparibas arba niraparibo ir AA derinys, duomenų farmakokinetikos populiacijoje analize, esant pusiausvyrinei koncentracijai lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (NCI-ODWG kriterijai, $n=231$) įtakos niraparibo ekspozicijai neturėjo.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo vėžiu sergantys pacientai, metu siekiant klasifikuoti kepenų funkcijos sutrikimo laipsnį, buvo naudojami NCI-ODWG (Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės, angl. *NCI organ dysfunction working group*) kriterijai. Skyrus vieną 300 mg niraparibo dozę, niraparibo AUC_{inf} pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ($n=8$), buvo 1,56 (90 % PI: 1,06–2,30) karto didesnis, lyginant su niraparibo AUC_{inf} pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali ($n=9$).

Abiraterono farmakokinetika buvo tirta asmenims, kuriems jau prieš gydymą buvo nesunkus ($n=8$) ar vidutinio sunkumo ($n=8$) kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child Pugh*), ir 8 sveikiems kontrolinės grupės asmenims. Sisteminė abiraterono ekspozicija tiriamiesiems, kuriems anksčiau buvo

nustatytas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, po vienkartinės per burną pavartotos 1 000 mg dozės apytiksliai atitinkamai padidėjo 1,11 karto ir 3,6 karto.

Kito tyrimo metu abiraterono farmakokinetika buvo tirta tiriamiesiems, kuriems jau prieš gydymą buvo sunkus (n=8) kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child Pugh*), ir 8 sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo normali. Abiraterono AUC padidėjo maždaug 7 kartus, o laisvojo vaistinio preparato frakcija padidėjo 1,8 karto tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali. Klinikinės patirties skiriant Akeega pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys prostatos vėžiu, kuriems buvo skiriamas vien niraparibas arba niraparibo ir AA derinys, duomenų farmakokinetikos populiacijoje analize, pacientams, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 60–90 ml/min., n=337) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–60 ml/min., n=114) inkstų funkcijos sutrikimas, niraparibo klirensas sumažėjo nedaug, lyginant su asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo normali (ekspozicija padidėjo iki 13 %, esant nesunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, ir padidėjo 13–40 %, esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui).

Abiraterono farmakokinetika buvo lyginama pacientams, kurie sirgo galutinės stadijos inkstų liga ir jiems pagal grafiką buvo atliekama hemodializė (n=8), su kontrolinės grupės tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali (n=8). Abiraterono sisteminė ekspozicija per burną pavartojus vienkartinę 1 000 mg dozę tiriamiesiems, kuriems buvo galutinės stadijos inkstų liga ir jiems buvo atliekama dializė, nepadidėjo. Klinikinės patirties skiriant Akeega pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Svoris, amžius ir rasė

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys prostatos vėžiu, kuriems buvo skiriamas vien niraparibas ar abiratero acetatas, arba jų derinys, duomenų farmakokinetikos populiacijoje analize:

- Kūno svoris kliniškai reikšmingos įtakos niraparibo ekspozicijai (kūno svorio intervalas: 43,3–165 kg) ir abiraterono ekspozicijai (kūno svorio intervalas: 56,0–135 kg) neturėjo.
- Amžius reikšmingos įtakos niraparibo (amžiaus intervalas: 45–90 metų) ir abiraterono (amžiaus intervalas: 19–85 metų) farmakokinetikai nedarė.
- Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima daryti išvadą apie rasės įtaką niraparibo ir abiraterono farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Tyrimų, skirtų įvertinti Akeega farmakokinetiką vaikams, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Akeega

Ikiklinikiniai Akeega tyrimai atlikti nebuvo. Ikiklinikiniai toksinio poveikio duomenys remiasi atskirų niraparibo ir abiraterono acetato tyrimų duomenimis.

Niraparibas

In vitro kai ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmonėms, niraparibas slopino dopamino nešiklį. Pelėms vienkartinės niraparibo dozės sukėlė intraląstelinį dopamino ir metabolitų koncentracijos padidėjimą smegenų žievėje. Viename iš dviejų vienkartinės dozės tyrimų su pelėmis buvo stebimas sumažėjęs judrumas. Klinikinė šių atradimų reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu, kai CNS ekspozicija buvo panaši ar mažesnė už tikėtiną terapinę ekspoziciją, nebuvo stebėta jokio poveikio elgesio ir (arba) neurologiniams rodikliams.

Esant mažesnei nei terapinei ekspozicijai tiek žiurkėms, tiek šunims buvo stebėta sumažėjusi spermatogenezė, kuri nutraukus dozavimą dažniausiai praeidavo per keturias savaites.

Bakterijų grįžtamųjų mutacijų (*Ames*) tyrimu niraparibo mutageninio poveikio nenustatyta, tačiau niraparibas klastogeniškai veikė *in vitro* atliekant žinduolių chromosomų aberacijų tyrimą ir *in vivo* atliekant kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą su žiurkėmis. Šis klastogeniškumas atitiko genomo nestabilumą, sukliamą pagrindinio niraparibo farmakologinio poveikio, ir rodo galimą genotoksinį poveikį žmonėms.

Niraparibo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Niraparibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Abiraterono acetatas

Toksinio poveikio tyrimuose su gyvūnais buvo reikšmingai sumažėję cirkuliuojančio testosterono kiekiai. Kaip pasekmė buvo stebimi organų masės sumažėjimas ir morfologiniai ir (ar) histopatologiniai reprodukcijos organų, antinksčių, hipofizės ir pieno liaukų pokyčiai. Visi pokyčiai rodė visišką arba dalinį grįžtamumą. Pokyčiai reprodukcijos organuose ir androgenams jautriuose organuose atitinka abiraterono farmakologines savybes. Visi su gydymu susiję hormonų pokyčiai buvo grįžtami arba rodė grįžimą į normą po 4 savaitių atsistatymo periodo.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis abiraterono acetatas sumažino vislumą, kuris visiškai atsistatė per 4–16 savaitių po abiraterono acetato vartojimo nutraukimo.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrime su žiurkėmis abiraterono acetatas veikė nėštumą, įskaitant sumažėjusią vaisiaus kūno masę ir išgyvenamumą. Buvo pastebėtas poveikis išoriniams lytiniais organams, nors abiraterono acetatas nesukėlė teratogeninio poveikio.

Šiuose su žiurkėmis atliktuose toksinio poveikio vislumui ir vystymuisi tyrimuose visas poveikis buvo susijęs su abiraterono farmakologiniu veikimu.

Be toksinio poveikio tyrimuose su visų rūšių gyvūnais matytų reprodukcijos organų pokyčių, įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Abiraterono acetatas nesukėlė kancerogeninio poveikio 6 mėnesių trukmės tyrime su transgeninėmis pelėmis (Tg.rasH2). 24 mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrime su žiurkėmis nustatyta, kad abiraterono acetatas padidino intersticinių ląstelių navikų dažnumą sėklidėse. Manoma, kad šis radinys yra susijęs su abiraterono farmakologiniu poveikiu ir yra specifinis žiurkėms. Abiraterono acetatas nebuvo kancerogeniškas žiurkių patelėms.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Veikloji medžiaga, abirateronas, kelia pavojų vandens aplinkai, ypač žuvims (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio oksidas

Krospovidonas

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Natrio laurilsulfatas

Plėvelė

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Natrio laurilsulfatas
Glicerolio monokaprilokapratas
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas
Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio laurilsulfatas

Plėvelė

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Natrio laurilsulfatas
Glicerolio monokaprilokapratas
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje 28 dienų pakuotėje yra 56 plėvele dengtos tabletės dviejuose kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra 28 plėvele dengtos tabletės PVdC/PE/PVC lizdinėje plokštelėje su išspaudžiama aliuminio folijos plėvele.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Remiantis veikimo mechanizmu, šis vaistinis preparatas gali sukelti besivystančio vaisiaus pažeidimus, todėl moterys, kurios yra nėščios ar gali pastoti, Akeega tvarkyti turi su apsaugos priemonėmis, pvz., su pirštinėmis (žr. 4.6 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Veiklioji medžiaga gali kelti pavojų vandens aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. balandžio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data: {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 50 mg/500 mg (28 dienoms)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Akeega reikia vartoti po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms. Negalima valgyti jokio maisto mažiausiai vieną valandą po Akeega vartojimo.
Tabletę reikia nuryti visą. Negalima laužyti, trupinti ar kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys prieš liesdamos Akeega turi mūvėti pirštines.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/23/1722/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Akeega 50 mg/500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 50 mg/500 mg (28 dienoms)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

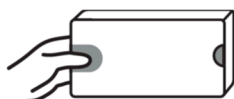
Akeega reikia vartoti po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms. Negalima valgyti jokio maisto mažiausiai vieną valandą po Akeega vartojimo.

Tabletę reikia nuryti visą. Negalima laužyti, trupinti ar kramtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

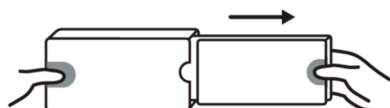
Vartoti per burną.

(1) Įspauskite ir laikykite



Įspauskite ir laikykite

(2) Ištraukite



Ištraukite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys prieš liesdamos Akeega turi mūvēti pirštines.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1722/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Akeega 50 mg/500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

VIDINIS DĖKLAS 50 mg/500 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

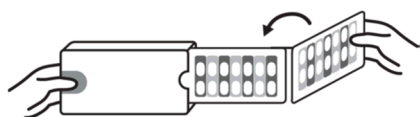
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

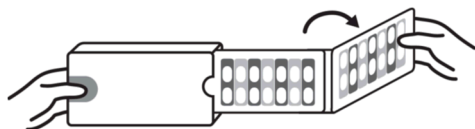
5. KITA

Norėdami uždaryti, sulenkite



Norėdami uždaryti, sulenkite

Atlenkite



Atlenkite

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 50 mg/500 mg (Lizdinė plokštelė užklijuota vidiniame dėkle)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 100 mg/500 mg (28 dienoms)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Akeega reikia vartoti po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms. Negalima valgyti jokio maisto mažiausiai vieną valandą po Akeega vartojimo.
Tabletę reikia nuryti visą. Negalima laužyti, trupinti ar kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys prieš liesdamos Akeega turi mūvėti pirštines.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/23/1722/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Akeega 100 mg/500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 100 mg/500 mg (28 dienoms)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

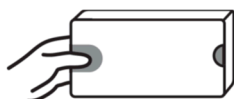
Akeega reikia vartoti po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms. Negalima valgyti jokio maisto mažiausiai vieną valandą po Akeega vartojimo.

Tabletę reikia nuryti visą. Negalima laužyti, trupinti ar kramtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

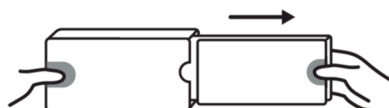
Vartoti per burną.

(1) Įspauskite ir laikykite



Įspauskite ir laikykite

(2) Ištraukite



Ištraukite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys prieš liesdamos Akeega turi mūvēti pirštines.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1722/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Akeega 100 mg/500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

VIDINIS DĖKLAS 100 mg/500 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

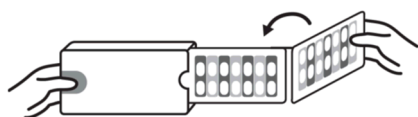
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

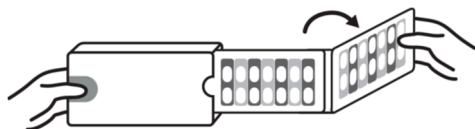
5. KITA

Norėdami uždaryti, sulenkite



Norėdami uždaryti, sulenkite

Atlenkite



Atlenkite

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 100 mg/500 mg (Lizdinė plokštelė užklijuota vidiniame dėkle)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibum / abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Akeega 50 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės

niraparibas / abiraterono acetatas (*niraparibum / abirateroni acetas*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Akeega ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Akeega
3. Kaip vartoti Akeega
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Akeega
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Akeega ir kam jis vartojamas

Akeega yra dviem skirtingais būdais veikiantis vaistas, kurio sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: niraparibas ir abiraterono acetatas.

Akeega skirtas gydyti suaugusiems vyrams, sergantiems prostatos vėžiu, kuriems yra tam tikrų genų pokyčių ir kurių prostatos vėžys išplito į kitas kūno vietas bei nebėra atsako į testosterono kiekį mažinantį gydymą vaistais ar chirurginį gydymą (tokia būklė taip pat vadinama metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu).

Niraparibas yra vėžiui gydyti skirta vaistų rūšis, vadinama PARP inhibitoriumi. PARP inhibitoriai slopina fermentą, vadinamą poli (adenozindifosfato ribozės) polimeraze. PARP padeda ląstelėms sutaisyti sugadintą DNR. Kai PARP slopinamas, vėžinės ląstelės negali sutaisyti savo DNR, todėl naviko ląstelės žūva ir tai padeda kontroliuoti vėžį.

Abirateronas sustabdo testosterono gamybą Jūsų organizme. Tai gali sulėtinti prostatos vėžio augimą.

Kai vartosite šį vaistą, gydytojas taip pat skirs kitą vaistą, vadinamą prednizonu ar prednizolonu. Šis vaistas skiriamas siekiant, kad nepakiltų kraujospūdis, organizme nesikaupytų vanduo (skysčių kaupimasis) ar kad nesumažėtų cheminės medžiagos, žinomos kaip kalis, kiekis Jūsų kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Akeega

Akeega vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija niraparibui ar abiraterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs esate moteris, kuri yra nėščia arba gali pastoti;
- jeigu Jums sunkus kepenų pažeidimas;
- kartu su gydymu Ra-223 (taikomu gydant prostatos vėžį), kadangi gali padidėti kaulų lūžių arba mirties rizika.

Jei kuris nors iš aukščiau išvardytų dalykų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ar šio vaisto vartojimo metu, jeigu Jums yra:

- mažas kraujo ląstelių skaičius. Turite stebėti, ar nepasireiškia požymiai ir simptomai, įskaitant nuovargį, karščiavimą ar infekciją, neįprastą kraujosruvų (mėlynių) atsiradimą arba kraujavimą. Akeega taip pat gali mažinti kraujo ląstelių skaičių. Gydytojas viso gydymo metu reguliariai atliks kraujo tyrimus;
- aukštas kraujospūdis ar širdies nepakankamumas arba mažas kalio kiekis (mažas kalio kiekis gali padidinti širdies ritmo sutrikimo riziką), jei anksčiau yra buvę kitų širdies ar kraujagyslių sutrikimų, jeigu Jums yra nereguliarus ar greitai širdies ritmas, dusulys, greitai priaugate svorio ar tinsta pėdos, kulkšnys ar kojos. Viso gydymo metu gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį;
- galvos skausmai, regėjimo pokyčiai, sutrikimas ar priepuolis (traukuliai). Tai gali būti su veikliosios Akeega medžiagos niraparibo vartojimu susijusio reto neurologinio šalutinio poveikio, vadinamo užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromu (UGES), požymis;
- stiprus karščiavimas, nuovargis ir kiti sunkios infekcijos požymiai ir simptomai;
- kraujo krešuliai plaučiuose arba kojose, ar jų pasireiškimas praeityje;
- kepenų sutrikimų;
- mažas ar didelis cukraus kiekis kraujyje;
- raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

Jei kuris nors iš pirmiau išvardytų dalykų Jums tinka (arba abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu vartojant Akeega kraujo ląstelių skaičius tampa nenormalus ir tokia būklė tęsiasi ilgai, tai gali būti rimtesnio kraujo čiulpų sutrikimo, tokio kaip mielodisplazinis sindromas (MDS) ar lėtinė mieloidinė leukemija (LML), požymis. Gydytojas gali patikrinti kaulų čiulpus, siekiant išsiaiškinti, ar nėra šių sutrikimų.

Prieš vartojant Akeega taip pat pasikalbėkite su gydytoju ar vaistininku apie:

- galimą Akeega poveikį Jūsų kaulams;
- prednizono ar prednizolono vartojimas (kito vaisto, kurį turite vartoti kartu su Akeega).

Jeigu abejojate, ar pirmiau išvardyti dalykai Jums tinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kraujo stebėjimas

Akeega gali paveikti Jūsų kepenis, bet galite nepastebėti jokių kepenų sutrikimų simptomų. Todėl Jums vartojant šį vaistą gydytojas periodiškai atliks kraujo tyrimą, kad įsitikintų, ar nėra poveikio kepenims.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vaikams ir paaugliams. Jei vaikas ar paauglys netyčia nurijo Akeega, nedelsiant nuvežkite juos į ligoninę ir su savimi pasiimkite pakuotės lapelį, kad parodytumėte skubios pagalbos gydytojui.

Kiti vaistai ir Akeega

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Akeega gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Taip pat kiti vaistai gali daryti įtaką Akeega poveikiui.

Gydymas vaistais, kurie stabdo testosterono gamybą organizme, gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką. Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistus:

- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidiną, prokainamidą, amjodaroną ir sotalolį);

- kurie, žinoma, kad didina širdies ritmo sutrikimų riziką (pvz., metadoną, skirtą skausmui malšinti ir detoksikacijai nuo narkotinių medžiagų; moksifloksaciną, antibiotiką; antipsichozinius vaistus, skirtus sunkioms psichikos ligoms gydyti).

Jeigu vartojate pirmiau išvardytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui.

Akeega vartojimas su maistu

- Šio vaisto negalima vartoti su maistu (žr. 3 skyrių, „Kaip vartoti Akeega“), nes gali padidėti šalutinių poveikių rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Akeega neskirtas vartoti moterims.

- Šis vaistas gali sukelti pažeidimus negimusiam vaikui, jei jį vartos nėščios moterys.
- Moterys, kurios yra nėščios ar gali pastoti, turi mūvėti pirštines, jei joms reikia liestis prie Akeega.

Kontracepcija vyrams, vartojantiems Akeega

- Jei turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, naudokite prezervatyvą ar kitą veiksmingą gimstamumo kontrolės metodą. Kontracepciją naudokite gydymo metu ir keturis mėnesius gydymui pasibaigus. Jei turite klausimų apie kontracepciją, pasitarkite su gydytoju.
- Jei turite lytinių santykių su nėščia moterimi, siekiant apsaugoti negimusį kūdikį, naudokite prezervatyvą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Akeega Jums gali pasireikšti silpnumas, sunkumas susikaupti, nuovargis ar svaigulys, tai gali daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuodami ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs.

Akeega sudėtyje yra laktozės ir natrio

- Akeega sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Akeega

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mg/1 000 mg kartą per parą.

Akeega vartojimas

- Šį vaistą vartokite per burną.
- **Negalima Akeega vartoti su maistu.**
- Akeega tabletes kaip vieną dozę vartokite nevalgę kartą per parą **likus mažiausiai valandai iki valgymo arba po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms** (žr. 2 skyrių „Akeega vartojimas su maistu“).
- Tabletes nurykite visas užsigerdami vandeniu. Tablečių nelaužykite, nesmulkinkite ar jų nekramtykite. Tai užtikrins, kad vaistas veiks taip gerai, kaip tik įmanoma.
- Akeega vartojamas kartu su vaistu, vadinamu prednizonu ar prednizolonu.
 - Vartokite prednizoną ar prednizoloną būtent taip, kaip liepė Jūsų gydytojas.
 - Kol vartojate Akeega, kasdien turite vartoti ir prednizoną ar prednizoloną.
 - Jeigu Jums prireikia skubios medicinos pagalbos, Jūsų vartojamą prednizono ar prednizolono kiekį gali tekti keisti. Gydytojas Jums pasakys, jei reikia pakeisti vartojamą prednizono ar prednizolono kiekį. Nenutraukite prednizono ar prednizolono vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Kol vartojate Akeega, gydytojas Jums taip pat gali paskirti kitų vaistų.

Ką daryti pavartojus per didelę Akeega dozę

Jei pavartojote daugiau tablečių, nei turėjote, susisiekite su gydytoju. Jums gali padidėti šalutinio poveikio pasireiškimo rizika.

Pamiršus pavartoti Akeega

Jei pamiršote pavartoti Akeega ar prednizoną ar prednizoloną, suvartokite įprastą dozę tą pačią dieną, kai tik prisiminsite.

Jei pamiršote suvartoti Akeega ar prednizoną ar prednizoloną ilgiau kaip vieną dieną, nedelsiant pasitarkite su gydytoju.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Akeega

Nenutraukite Akeega ar prednizono arba prednizolono vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant nutraukite Akeega vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebite bet kurį iš toliau išvardytų simptomų:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujosrūvų (mėlynių) atsiradimas ar ilgesnis nei įprasta kraujavimas susižeidus – tai gali būti mažo trombocitų skaičiaus (trombocitopenijos) kraujyje požymiai.
- Dusulys, didelis nuovargis, išblyškusi oda ar greitas širdies plakimas – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) požymiai.
- Karščiavimas ar infekcija – dėl mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus (neutropenijos) gali padidėti infekcijos rizika. Požymiai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ar sumišimas, kosulys, skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali sukelti mirtį.
- Raumenų silpnumas, raumenų trūkčiojimas ar juntamas širdies plakimas (palpitacijos). Tai gali būti mažo kalio kiekio kraujyje požymiai (hipokalemija).
- Padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas) – nėra pranešimų, vartojant Akeega, bet yra pranešimų, vartojant niraparibą arba abiraterono acetatą (Akeega sudėtinės dalis)

- Alerginė reakcija (įskaitant sunkią alerginę reakciją, kuri gali kelti pavojų gyvybei). Požymiai apima: iškilų ir niežtinį išbėrimą (dilgėlinę) bei patinimą – kartais veido ar burnos (angioneurozinę edemą), sunkumą kvėpuoti ir kolapsą ar sąmonės netekimą.
- Staigus kraujospūdžio padidėjimas, dėl ko gali prireikti skubios medicininės pagalbos, jis gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė bet kokie šalutinio poveikio reiškiniai. Jie gali būti:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapimo takų infekcija;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija), matomas atlikus kraujo tyrimus;
- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfopenija), matomas atlikus kraujo tyrimus;
- aukštas kraujospūdis;
- sumažėjęs apetitas;
- sunkumas miegoti (nemiga);
- svaigulys;
- dusulys;
- skrandžio skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- blogumo jausmas (pykinimas);
- vėmimas;
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas;
- didelis nuovargis;
- silpnumas;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- svorio sumažėjimas;
- patinę rankos, kulkšnys ar pėdos;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pneumonija;
- plaučių infekcija (bronchitas);
- nosies ir gerklės infekcija (nazofaringitas);
- didelis tam tikros riebalų rūšies kraujyje kiekis (hipertrigliceridemija);
- depresija;
- nerimas;
- galvos skausmas;
- greitas širdies plakimas;
- greitas ar nelygus širdies plakimas (palpitacijos);
- nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas);
- širdies nepakankamumas, sukeliantis dusulį ir kojų patinimą;
- širdies priepuolis;
- nemalonus jausmas krūtinėje, dažnai sukeliamas fizinio aktyvumo;
- kosulys;
- kraujo krešulys plaučiuose, sukeliantis krūtinės skausmą ir dusulį;
- plaučių uždegimas;
- nevirškinimas;
- viduriavimas;
- dujų susikaupimas;
- opos burnoje;
- burnos sausmė;
- kepenų nepakankamumas;
- odos išbėrimas;
- raumenų skausmas;
- kraujas šlapime;
- fermento aspartataminotransferazės aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- fermento alaninaminotransferazės aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- kaulų lūžiai.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunki infekcija (sepsis), kuri iš šlapimo takų išplinta po organizmą;
- akių uždegimas (konjunktyvitas);
- sumišimas;
- skonio pojūčio pasikeitimas;
- nenormali EKG (elektrokardiograma), tai gali būti širdies sutrikimų požymis;
- kraujavimas iš nosies;
- apsauginio kūno ertmių, tokių kaip nosis, burna ar virškinimo traktas, sluoksnio uždegimas;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai;
- padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas kraujyje.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas) – pranešimų vartojant Akega negauta, tačiau gauta vartojant niraparibą ar abiraterono acetatą (Akega sudėtinės dalis)

- mažas visų kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija);
- smegenų būklė, sukelianti priepuolius (traukulius), galvos skausmą, sutrikimą ir regėjimo pokyčius (užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas, UGES), dėl kurios reikalinga skubi medicininė pagalba, nes ši būklė gali pažeisti organus ar gali būti pavojinga gyvybei;
- antinksčių sutrikimas (susijęs su druskų ir vandens apykaitos sutrikimu), kai pagaminama per mažai hormono ir dėl to atsiranda silpnumas, nuovargis, dingsta apetitas, pykina, pasireiškia skysčių trūkumas ir odos pokyčiai;
- sunkumas mąstyti, atsiminti informaciją ar spręsti problemas (kognityvinis sutrikimas);
- alerginės reakcijos sukeltas plaučių uždegimas (alerginis alveolitas);
- alerginė reakcija;
- raumenų liga (miopatija), galinti sukelti raumenų silpnumą, sustingimą ar spazmus;
- raumeninio audinio irimas (rabdomiolizė), galintis sukelti raumenų spazmus ar skausmą, nuovargį ir tamsų šlapimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Akega

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės (lizdinės plokštelės, vidinio dėklo, išorinio dėklo ir dėžutės) po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Akega sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra niraparibas ir abiraterono acetatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, krospovidonas, hipromeliozė, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė

celiuliozė, natrio laurilsulfatas. Plėvelės sudėtyje yra juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), natrio laurilsulfatas, glicerolio monokaprilokapratas, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171) (žr. 2 skyrių „Akeega sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

Akeega išvaizda ir kiekis pakuotėje

Akeega yra gelsvai oranžinės ar gelsvai rudos ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „N50 A“, o kita pusė lygi.

Kiekvienoje 28 dienoms skirtoje pakuotėje yra 56 plėvele dengtos tabletės dviejuose kartoniniuose dėkluose po 28 plėvele dengtas tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Akeega 100 mg/500 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibas / abiraterono acetatas (*niraparibum / abirateroni acetas*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Akeega ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Akeega
3. Kaip vartoti Akeega
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Akeega
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Akeega ir kam jis vartojamas

Akeega yra dviem skirtingais būdais veikiantis vaistas, kurio sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: niraparibas ir abiraterono acetatas.

Akeega skirtas gydyti suaugusiems vyrams, sergantiems prostatos vėžiu, kuriems yra tam tikrų genų pokyčių ir kurių prostatos vėžys išplito į kitas kūno vietas bei nebėra atsako į testosterono kiekį mažinantį gydymą vaistais ar chirurginį gydymą (tokia būklė taip pat vadinama metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu).

Niraparibas yra vėžiui gydyti skirta vaistų rūšis, vadinama PARP inhibitoriumi. PARP inhibitoriai slopina fermentą, vadinamą poli (adenozindifosfato ribozės) polimeraze. PARP padeda ląstelėms sutaisyti sugadintą DNR. Kai PARP slopinamas, vėžinės ląstelės negali sutaisyti savo DNR, todėl naviko ląstelės žūva ir tai padeda kontroliuoti vėžį.

Abirateronas sustabdo testosterono gamybą Jūsų organizme. Tai gali sulėtinti prostatos vėžio augimą.

Kai vartosite šį vaistą, gydytojas taip pat skirs kitą vaistą, vadinamą prednizonu ar prednizolonu. Šis vaistas skiriamas siekiant, kad nepakiltų kraujospūdis, organizme nesikaupytų vanduo (skysčių kaupimasis) ar kad nesumažėtų cheminės medžiagos, žinomos kaip kalis, kiekis Jūsų kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Akeega

Akeega vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija niraparibui ar abiraterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs esate moteris, kuri yra nėščia arba gali pastoti;
- jeigu Jums yra sunkus kepenų pažeidimas;
- kartu su gydymu Ra-223 (taikomu gydant prostatos vėžį), kadangi gali padidėti kaulų lūžių arba mirties rizika.

Jei kuris nors iš aukščiau išvardytų dalykų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ar šio vaisto vartojimo metu, jeigu Jums yra:

- mažas kraujo ląstelių skaičius. Turite stebėti, ar nepasireiškia požymiai ir simptomai, įskaitant nuovargį, karščiavimą ar infekciją, neįprastą kraujosruvų (mėlynių) atsiradimą arba kraujavimą. Akeega taip pat gali mažinti kraujo ląstelių skaičių. Gydytojas viso gydymo metu reguliariai atliks kraujo tyrimus;
- aukštas kraujospūdis ar širdies nepakankamumas arba mažas kalio kiekis (mažas kalio kiekis gali padidinti širdies ritmo sutrikimo riziką), jei anksčiau yra buvę kitų širdies ar kraujagyslių sutrikimų, jeigu Jums yra nereguliarus ar greitai širdies ritmas, dusulys, greitai priaugate svorio ar tinsta pėdos, kulkšnys ar kojos. Viso gydymo metu gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį;
- galvos skausmai, regėjimo pokyčiai, sutrikimas ar priepuolis (traukuliai). Tai gali būti su veikliosios Akeega medžiagos niraparibo vartojimu susijusio reto neurologinio šalutinio poveikio, vadinamo užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromu (UGES), požymis;
- stiprus karščiavimas, nuovargis ir kiti sunkios infekcijos požymiai ir simptomai;
- kraujo krešuliai plaučiuose ar kojose, ar jų pasireiškimas praeityje;
- kepenų sutrikimų;
- mažas ar didelis cukraus kiekis kraujyje;
- raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

Jei kuris nors iš pirmiau išvardytų dalykų Jums tinka (arba abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu vartojant Akeega kraujo ląstelių skaičius tampa nenormalus ir tokia būklė tęsiasi ilgai, tai gali būti rimtesnio kraujo čiulpų sutrikimo, tokio kaip mielodisplazinis sindromas (MDS) ar lėtinė mieloidinė leukemija (LML), požymis. Gydytojas gali patikrinti kaulų čiulpus, siekiant išsiaiškinti, ar nėra šių sutrikimų.

Prieš vartojant Akeega taip pat pasikalbėkite su gydytoju ar vaistininku apie:

- galimą Akeega poveikį Jūsų kaulams;
- prednizono ar prednizolono vartojimą (kito vaisto, kurį turite vartoti kartu su Akeega).

Jeigu abejojate, ar pirmiau išvardyti dalykai Jums tinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kraujo stebėjimas

Akeega gali paveikti Jūsų kepenis, bet galite nepastebėti jokių kepenų sutrikimų simptomų. Todėl Jums vartojant šį vaistą gydytojas periodiškai atliks kraujo tyrimą, kad įsitikintų, ar nėra poveikio kepenims.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vaikams ir paaugliams. Jei vaikas ar paauglys netyčia nurijo Akeega, nedelsiant nuvežkite juos į ligoninę ir su savimi pasiimkite pakuotės lapelį, kad parodytumėte skubios pagalbos gydytojui.

Kiti vaistai ir Akeega

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Akeega gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Taip pat kiti vaistai gali daryti įtaką Akeega poveikiui.

Gydymas vaistais, kurie stabdo testosterono gamybą organizme, gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką. Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistus:

- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidiną, prokainamidą, amjodaroną ir sotalolį);

- kurie, žinoma, kad didina širdies ritmo sutrikimų riziką (pvz., metadoną, skirtą skausmui malšinti ir detoksikacijai nuo narkotinių medžiagų; moksifloksaciną, antibiotiką; antipsichozinius vaistus, skirtus sunkioms psichikos ligoms gydyti).

Jeigu vartojate pirmiau išvardytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui.

Akeega vartojimas su maistu

- Šio vaisto negalima vartoti su maistu (žr. 3 skyrių, „Kaip vartoti Akeega“), nes gali padidėti šalutinių poveikių rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Akeega neskirtas vartoti moterims.

- Šis vaistas gali sukelti pažeidimus negimusiam vaikui, jei jį vartos nėščios moterys.
- Moterys, kurios yra nėščios ar gali pastoti, turi mūvėti pirštines, jei joms reikia liestis prie Akeega.

Kontracepcija vyrams, vartojantiems Akeega

- Jei turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, naudokite prezervatyvą ar kitą veiksmingą gimstamumo kontrolės metodą. Kontracepciją naudokite gydymo metu ir 4 mėnesius gydymui pasibaigus. Jei turite klausimų apie kontracepciją, pasitarkite su gydytoju.
- Jei turite lytinių santykių su nėščia moterimi, siekiant apsaugoti negimusį kūdikį, naudokite prezervatyvą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Akeega Jums gali pasireikšti silpnumas, sunkumas susikaupti, nuovargis ar svaigulys, tai gali daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuodami ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs.

Akeega sudėtyje yra laktozės ir natrio

- Akeega sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Akeega

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mg/1 000 mg (dvi tabletės) kartą per parą.

Akeega vartojimas

- Šį vaistą vartokite per burną.
- **Negalima Akeega vartoti su maistu.**
- Akeega tabletes kaip vieną dozę vartokite nevalgę kartą per parą **likus mažiausiai valandai iki valgymo arba po valgymo praėjus mažiausiai dviem valandoms** (žr. 2 skyrių „Akeega vartojimas su maistu“).
- Tabletes nurykite visas užsigerdami vandeniu. Tablečių nelaužykite, nesmulkinkite ar jų nekramtykite. Tai užtikrins, kad vaistas veiks taip gerai, kaip tik įmanoma.
- Akeega vartojamas kartu su vaistu, vadinamu prednizonu ar prednizolonu.
 - Vartokite prednizoną ar prednizoloną būtent taip, kaip liepė Jūsų gydytojas.
 - Kol vartojate Akeega, kasdien turite vartoti ir prednizoną ar prednizoloną.
 - Jeigu Jums prireikia skubios medicinos pagalbos, Jūsų vartojamą prednizono ar prednizolono kiekį gali tekti keisti. Gydytojas Jums pasakys, jei reikia pakeisti vartojamą prednizono ar prednizolono kiekį. Nenutraukite prednizono ar prednizolono vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Kol vartojate Akeega, gydytojas Jums taip pat gali paskirti kitų vaistų.

Ką daryti pavartojus per didelę Akeega dozę

Jei pavartojote daugiau tablečių, nei turėjote, susisiekite su gydytoju. Jums gali padidėti šalutinio poveikio pasireiškimo rizika.

Pamiršus pavartoti Akeega

Jei pamiršote pavartoti Akeega ar prednizoną ar prednizoloną, suvartokite įprastą dozę tą pačią dieną, kai tik prisiminsite.

Jei pamiršote suvartoti Akeega ar prednizoną ar prednizoloną ilgiau kaip vieną dieną, nedelsiant pasitarkite su gydytoju.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Akeega

Nenutraukite Akeega ar prednizono arba prednizolono vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant nutraukite Akeega vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebite bet kurį iš toliau išvardytų simptomų:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujosrūvų (mėlynių) atsiradimas ar ilgesnis nei įprasta kraujavimas susižeidus – tai gali būti mažo trombocitų skaičiaus (trombocitopenijos) kraujyje požymiai.
- Dusulys, didelis nuovargis, išblyškusi oda ar greitas širdies plakimas – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) požymiai.
- Karščiavimas ar infekcija – dėl mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus (neutropenijos) gali padidėti infekcijos rizika. Požymiai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ar sumišimas, kosulys, skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali sukelti mirtį.
- Raumenų silpnumas, raumenų trūkčiojimas ar juntamas širdies plakimas (palpitacijos). Tai gali būti mažo kalio kiekio kraujyje požymiai (hipokalemija).
- Padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas) – nėra pranešimų, vartojant Akeega, bet yra pranešimų, vartojant niraparibą arba abiraterono acetatą (Akeega sudėtinės dalis)

- Alerginė reakcija (įskaitant sunkią alerginę reakciją, kuri gali kelti pavojų gyvybei). Požymiai apima: iškilų ir niežtinį išbėrimą (dilgėlinę) bei patinimą – kartais veido ar burnos (angioneurozinę edemą), kuris sukelia sunkumą kvėpuoti ir kolapsą ar sąmonės netekimą.
- Staigus kraujospūdžio padidėjimas, dėl ko gali prireikti skubios medicininės pagalbos, ir kuris gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė bet kokie šalutinio poveikio reiškiniai. Jie gali būti:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapimo takų infekcija;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija), matomas atlikus kraujo tyrimus;
- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfopenija), matomas atlikus kraujo tyrimus;
- padidėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs apetitas;
- sunkumas miegoti (nemiga);
- svaigulys;
- dusulys;
- skrandžio skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- blogumo jausmas (pykinimas);
- vėmimas;
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas;
- didelis nuovargis;
- silpnumas;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- svorio sumažėjimas;
- patinę rankos, kulkšnys ar pėdos;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pneumonija;
- plaučių infekcija (bronchitas);
- nosies ir gerklės infekcija (nazofaringitas);
- didelis tam tikros riebalų rūšies kraujyje kiekis (hipertrigliceridemija);
- depresija;
- nerimas;
- galvos skausmas;
- greitas širdies plakimas;
- greitas ar nelygus širdies plakimas (palpitacijos);
- nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas);
- širdies nepakankamumas, sukeliantis dusulį ir kojų patinimą;
- širdies priepuolis;
- nemalonus jausmas krūtinėje, dažnai sukeliamas fizinio aktyvumo;
- kosulys;
- kraujo krešulys plaučiuose, sukeliantis krūtinės skausmą ir dusulį;
- plaučių uždegimas;
- nevirškinimas;
- viduriavimas;
- dujų susikaupimas;
- opos burnoje;
- burnos sausmė;
- kepenų nepakankamumas;
- odos išbėrimas;
- raumenų skausmas;
- kraujas šlapime;
- fermento aspartataminotransferazės aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- fermento alaninaminotransferazės aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- kaulų lūžiai.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunki infekcija (sepsis), kuri iš šlapimo takų išplinta po organizmą;
- akių uždegimas (konjunktyvitas);
- sumišimas;
- skonio pojūčio pasikeitimas;
- nenormali EKG (elektrokardiograma), tai gali būti širdies sutrikimų požymis;
- kraujavimas iš nosies;
- apsauginio kūno ertmių, tokių kaip nosis, burna ar virškinimo traktas, sluoksnio uždegimas;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai;
- padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas kraujyje.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas) – pranešimų vartojant Akeega negauta, tačiau gauta vartojant niraparibą ar abiraterono acetatą (Akeega sudėtinės dalis)

- mažas visų kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija);
- smegenų būklė, sukelianti priepuolius (traukulius), galvos skausmą, sutrikimą ir regėjimo pokyčius (užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas, UGES), dėl kurios reikalinga skubi medicininė pagalba, nes ši būklė gali pažeisti organus ar gali būti pavojinga gyvybei;
- antinksčių sutrikimas (susijęs su druskų ir vandens apykaitos sutrikimu), kai pagaminama per mažai hormono ir dėl to atsiranda silpnumas, nuovargis, dingsta apetitas, pykina, pasireiškia skysčių trūkumas ir odos pokyčiai;
- sunkumas mąstyti, atsiminti informaciją ar spręsti problemas (kognityvinis sutrikimas);
- alerginės reakcijos sukeltas plaučių uždegimas (alerginis alveolitas);
- alerginė reakcija;
- raumenų liga (miopatija), galinti sukelti raumenų silpnumą, sustingimą ar spazmus;
- raumeninio audinio irimas (rabdomiolizė), galintis sukelti raumenų spazmus ar skausmą, nuovargį ir tamsų šlapimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Akeega

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės (lizdinės plokštelės, vidinio dėklo, išorinio dėklo ir dėžutės) po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Akeega sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra niraparibas ir abiraterono acetatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg niraparibo ir 500 mg abiraterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, krospovidonas, hipromeliozė, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė

celiuliozė, natrio laurilsulfatas. Plėvelės sudėtis: raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), natrio laurilsulfatas, glicerolio monokaprilokapratas, polivinilo alkoholis, talkas ir titano dioksidas (E171) (žr. 2 skyrių „Akeega sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

Akeega išvaizda ir kiekis pakuotėje

Akeega yra oranžinės ovalios plėvelė dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „N100 A“, o kita pusė lygi.

Kiekvienoje 28 dienoms skirtoje pakuotėje yra 56 plėvelė dengtos tabletės dviejuose kartoniniuose dėkluose po 28 plėvelė dengtas tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.