

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes
Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 50 mg nirapariba (*niraparibum*), un 500 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetatas*), kas atbilst 446 mg abiraterona.

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba (*niraparibum*), un 500 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetatas*), kas atbilst 446 mg abiraterona.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 214 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenīgi oranžas līdz dzeltenīgi brūnas, ovālas apvalkotas tabletes (22 mm x 11 mm) ar iespaidumu “N 50 A” vienā pusē un gludu otru pusi.

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Oranžas, ovālas apvalkotas tabletes (22 mm x 11 mm) ar iespaidumu “N 100 A” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akeega kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts:

- kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHSPC - *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) un BRCA 1./2. gēna mutācijas (dzimumšūnu un/vai somatisko šūnu);
- pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir metastātisks, pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis (mCRPC - *metastatic castration resistant prostate cancer*) un BRCA 1./2. gēna mutācijas (dzimumšūnu un/vai somatisko šūnu) un kuriem ķīmijterapija nav klīniski indicēta.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Akeega kopā ar prednizonu vai prednizolonu jāsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir prostatas vēža medikamentozas ārstēšanas pieredze.

Pirms Akeega lietošanas uzsākšanas pieaugušiem pacientiem:

- ar mHSPC pozitīvs BRCA statuss jānosaka, izmantojot validētu testa metodi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar mCRPC pozitīvs BRCA statuss jānosaka, izmantojot validētu testa metodi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Akeega ieteicamā sākumdeva ir 200 mg/1000 mg (divas 100 mg nirapariba/500 mg abiraterona acetāta tabletes) vienreiz dienā aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu (skatīt turpmāk "Lietošanas veids"). Devas samazināšanai ir pieejamas 50 mg/500 mg tabletes.

Ārstēšanas laikā ķirurģiski nekastrētiem pacientiem jāturpina medicīniska kastrācija ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) analogu.

Prednizona vai prednizolona deva

Akeega tiek lietots kopā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg dienā mHSPC gadījumā. Akeega tiek lietots kopā ar prednizonu vai prednizolonu pa 10 mg dienā mCRPC gadījumā.

Ārstēšanas ilgums

Pacienti jāārstē līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaista deva

Ja ir izlaista Akeega, prednizona vai prednizolona deva, tā jālieto pēc iespējas drīzāk tajā pašā dienā, nākamajā dienā atgriežoties pie ierastās lietošanas shēmas. Papildu tabletes izlaistās devas kompensēšanai nedrīkst lietot.

Devas korekcija nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanu ar Akeega nedrīkst atsākt, kamēr toksicitātes simptomu smaguma pakāpe nav samazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes vai nepanesama hematoloģiskā toksicitāte, Akeega lietošana ir jāpārtrauc, nevis pilnībā jāizbeidz, un jāapsver atbalstoša terapija. Ja hematoloģiskā toksicitāte 28 dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas nav atgriezusies līdz pieņemamam līmenim, Akeega lietošana pilnībā jāizbeidz.

Ieteikumi par devas korekciju trombocitopēnijas un neitropēnijas gadījumā ir sniegti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devas korekciju trombocitopēnijas un neitropēnijas gadījumā

1. pakāpe	Bez izmaiņām, apsvērt kontroli vienreiz nedēļā
2. pakāpe	Kontrole vismaz vienreiz nedēļā un apsvērt Akeega lietošanas pārtraukšanu, līdz atjaunojas 1. pakāpe vai sākotnējais līmenis. ¹ Atsākt Akeega lietošanu un ieteikt kontroli vienreiz nedēļā 28 dienas pēc zāļu lietošanas atsākšanas.
≥ 3 . pakāpe	Pārtraukt Akeega lietošanu un veikt kontroli vismaz vienreiz nedēļā, līdz trombocītu un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.¹ Tad atsāciet Akeega lietošanu vai, ja nepieciešams, lietojiet divas mazāka stipruma tabletes (50 mg/500 mg). Asinsainu vienreiz nedēļā ieteicams kontrolēt 28 dienas pēc zāļu lietošanas atsākšanas vai uzsākot mazāka stipruma devas (divu 50 mg/500 mg tablešu) lietošanu. Uzsākot mazāka stipruma devas lietošanu, skatīt "Ieteicamā kontrole" tālāk tekstā, lai uzzinātu plašāku informāciju par aknu darbību.
≥ 3 . pakāpes reakcija otro reizi	Pārtraukt Akeega lietošanu un veikt kontroli vismaz vienreiz nedēļā, līdz trombocītu un/vai neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz 1. pakāpei. Turpmāk terapija jāatsāk ar divām mazākā stipruma tabletēm (50 mg/500 mg). Kontrole vienreiz nedēļā ir ieteicama 28 dienas pēc ārstēšanas atsākšanas ar mazākā stipruma Akeega. Uzsākot mazāka stipruma devas (divu 50 mg/500 mg tablešu) lietošanu, skatīt "Ieteicamā kontrole" tālāk tekstā, lai uzzinātu plašāku informāciju par aknu darbību.

	Ja pacients jau lietoja Akeega mazākā stipruma tabletes (50 mg/500 mg) , jāapsver šo zāļu lietošanas pilnīga izbeigšana.
≥ 3. pakāpes reakcija trešo reizi	Pilnībā izbeigt šo zāļu lietošanu.

¹ Akeega lietošanas pārtraukuma laikā ārsts var apsvērt abiraterona acetāta un prednizona vai prednizolona lietošanu, lai uzturētu abiraterona acetāta dienas devu (skatīt informāciju par abiraterona acetāta parakstīšanu).

Turpmāk Akeega lietošanu drīkst atsākt tikai tad, kad ar trombocitopēniju un neitropēniju saistītā toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai ir atjaunojies sākotnējais līmenis. Ārstēšanu drīkst atsākt ar mazāku Akeega stiprumu 50 mg/500 mg (2 tabletes). Informāciju par biežākajām nevēlamajām blakusparādībām skatīt 4.8. apakšpunktā.

Ja rodas ≥3. pakāpes anēmija, ir jāpārtrauc Akeega lietošana un jānodrošina atbalstoša terapija, līdz anēmijas smagums mazinās un atbilst ≤2. pakāpei. Ja, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu, anēmija saglabājas, jāapsver devas samazināšana (divas 50 mg/500 mg tabletes). Norādījumi par devas korekciju anēmijas gadījumā ir sniegti 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi par devas korekciju anēmijas gadījumā

1. pakāpe	Bez izmaiņām, apsvērt kontroli vienreiz nedēļā.
2. pakāpe	Kontrole vismaz vienreiz nedēļā 28 dienas, ja anēmijas smagums pētījuma sākumā bija ≤ 1. pakāpe.
≥ 3. pakāpe	Pārtraukt Akeega lietošanu ¹ un nodrošināt atbalstošu terapiju ar kontroli vismaz vienreiz nedēļā, līdz anēmija samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei. Ja, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu, anēmija saglabājas, jāapsver devas samazināšana [divas mazākā stipruma tabletes (50 mg/500 mg)]. Uzsākot mazāka stipruma devas lietošanu, skatīt “Ieteicamā kontrole” tālāk tekstā, lai uzzinātu plašāku informāciju par aknu darbību.
≥ 3. pakāpes reakcija otro reizi	Pārtraukt Akeega lietošanu, nodrošināt atbalstošu terapiju un kontroli vismaz vienreiz nedēļā, līdz anēmija samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei. Turpmāk terapija jāatsāk ar divām mazākā stipruma tabletēm (50 mg/500 mg) . Kontrole vienreiz nedēļā ir ieteicama 28 dienas pēc ārstēšanas atsākšanas ar mazākā stipruma Akeega . Uzsākot mazāka stipruma devas lietošanu, skatīt “Ieteicamā kontrole” tālāk tekstā, lai uzzinātu plašāku informāciju par aknu darbību. Ja pacients jau lietoja Akeega mazākā stipruma tabletes (50 mg/500 mg) , jāapsver šo zāļu lietošanas pilnīga izbeigšana.
≥ 3. pakāpes reakcija trešo reizi	Ņemot vērā klīnisko vērtējumu, apsvērt Akeega lietošanas pilnīgu izbeigšanu.

¹ Akeega lietošanas pārtraukuma laikā ārsts var apsvērt abiraterona acetāta un prednizona vai prednizolona lietošanu, lai uzturētu abiraterona acetāta dienas devu (skatīt informāciju par abiraterona acetāta parakstīšanu).

Hepatotoksicitāte

Ja pacientiem rodas ≥ 3. pakāpes hepatotoksicitāte (alanīna aminotransferāzes [ALAT] vai aspartāta aminotransferāzes [ASAT] līmenis normas augšējo robežu [NAR] pārsniedz vairāk nekā piecas reizes), jāpārtrauc ārstēšana ar Akeega un stingri jākontrolē aknu darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapiju drīkst atsākt tikai pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir atjaunojušies pacienta sākotnējā līmenī, un ar samazinātu devu, lietojot vienu parasta stipruma Akeega tableti (atbilst 100 mg nirapariba/500 mg abiraterona acetāta). Pacientiem, kuri tiek ārstēti atkārtoti, transamināžu līmenis serumā jākontrolē vismaz ik pēc divām nedēļām trīs mēnešus un turpmāk vienreiz mēnesī. Ja, lietojot

samazinātu devu pa 100 mg/500 mg dienā (1 tableti), atkal rodas hepatotoksicitāte, ārstēšana ar Akeega ir pilnībā jāizbeidz.

Ja pacientiem Akeega lietošanas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (ALAT vai ASAT līmenis 20 reizes pārsniedz NAR), šo zāļu lietošana pilnībā jāizbeidz.

Pilnībā izbeigt Akeega lietošanu pacientiem, kuriem vienlaicīgi paaugstinās ALAT līmenis, NAR pārsniedzot vairāk nekā $3 \times$, un kopējā bilirubīna līmenis, NAR pārsniedzot vairāk nekā $2 \times$, bet nav žults ceļu nosprostojuma vai cita cēloņa, kas varētu izraisīt šo rādītāju vienlaicīgu paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā kontrole

Pilna asinsaina jānosaka pirms terapijas uzsākšanas, vienreiz nedēļā pirmo mēnesī, reizi divās nedēļās nākamajos divos mēnešos, pēc tam vienreiz mēnesī pirmo gadu un reizi divos mēnešos visu atlikušo terapijas laiku, lai kontrolētu, vai nerodas klīniski nozīmīgas kāda hematoloģiskā rādītāja izmaiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aminotransferāžu un kopējā bilirubīna līmenis serumā jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmos trīs terapijas mēnešus un turpmāk vienreiz mēnesī pirmo gadu, bet pēc tam reizi divos mēnešos visu terapijas laiku. Uzsākot mazāka stipruma devas Akeega (divu 50 mg/500 mg tablešu) lietošanu pēc tam, kad ir bijusi pārtraukta šo zāļu lietošana, pirms parastās kontroles atsākšanas sešas nedēļas pēc kārtas ik pēc divām nedēļām jāpārbauda aknu darbība, jo ir risks, ka var pastiprināties abiraterona iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kālija līmenis serumā jākontrolē vienreiz mēnesī pirmo gadu un pēc tam reizi divos mēnešos visu terapijas laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsspiediens jākontrolē vienreiz nedēļā pirmos divos mēnešos, vienreiz mēnesī pirmo gadu un tad reizi divos mēnešos visu terapijas laiku.

Pacientiem ar esošu hipokaliēmiju vai tiem, kuriem rodas hipokaliēmija ārstēšanas laikā ar Akeega, jāapsver kālija līmeņa $\geq 4,0$ mM uzturēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem jau ir viegli aknu darbības traucējumi (A pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Dati par atkārtotu Akeega devu lietošanas klīnisko drošumu un efektivitāti pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami. Devas pielāgošana nav paredzama. Akeega lietošana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir rūpīgi jāizvērtē, un ieguvumam nepārprotami jāatsver iespējamais risks (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Akeega ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, tomēr, ja pacientam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, ir nepieciešama cieša uzraudzība attiecībā uz gadījumiem, kas saistīti ar drošumu, jo var pastiprināties nirapariba iedarbība. Dati par Akeega lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejami. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Akeega atļauts lietot tikai tad, ja ieguvums atsver iespējamo risku, un pacients cieši jāuzrauga attiecībā uz nieru funkciju un nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Akeega nav būtiska pielietojuma pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

Akeega ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto vienā reizes devā vienreiz dienā. Akeega jālieto tukšā dūšā vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lai nodrošinātu optimālu uzsūkšanos, Akeega tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, tās nedrīkst salauzt, saspīest un sakost.

Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm vai zāļu lietošanas

Sievietēm, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, rīkojoties ar tabletēm, jāvalkā cimdi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sievietes, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Smagi (C pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Akeega lietošana kopā ar prednizonu vai prednizolonu kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Ar Akeega ārstētiem pacientiem ir ziņots par hematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām (trombocitopēniju, anēmiju un neitropēniju) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai kontrolētu, vai terapijas laikā nerodas klīniski nozīmīgas kāda hematoloģiskā rādītāja izmaiņas, pilnu asinsainu ieteicams noteikt vienreiz nedēļā pirmo mēnesi, reizi divās nedēļās nākamajos divus mēnešus, pēc tam vienreiz mēnesī pirmo gadu un reizi divos mēnešos visu atlikušo terapijas laiku, (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz individuālajām laboratoriskajām vērtībām, otrajā mēnesī kontrole var būt nepieciešama vienreiz nedēļā.

Ja pacientam attīstās smaga pastāvīga hematoloģiska toksicitāte, tai skaitā pancitopēnija, kas neizzūd 28 dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, Akeega lietošana pilnībā jāizbeidz.

Trombocitopēnijas riska dēļ citas zāles, kas samazina trombocītu skaitu, Akeega lietojošiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Uzsākot mazāka stipruma devas Akeega (divu 50 mg/500 mg tablešu) lietošanu pēc tam, kad hematoloģisko blakusparādību dēļ ir bijusi pārtraukta šo zāļu lietošana, pirms parastās kontroles atsākšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu) sešas nedēļas pēc kārtas ik pēc divām nedēļām jāpārbauda aknu darbība, jo ir risks, ka var pastiprināties abiraterona iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Akeega var izraisīt hipertensiju un pirms Akeega lietošanas uzsākšanas ir jānodrošina adekvāta esošas hipertensijas kontrole. Asinsspiediens jākontrolē vismaz vienreiz nedēļā divus mēnešus, pēc tam pirmo gadu vienreiz mēnesī un turpmāk Akeega lietošanas laikā reizi divos mēnešos.

Hipokaliēmija, šķidruma aizture un kardiovaskulāras nevēlamās blakusparādības pārmērīgas minerālkortikoīdu lietošanas dēļ

Saistībā ar paaugstinātu minerālkortikoīdu līmeni, kas radies CYP17 inhibīcijas dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu), Akeega var izraisīt hipokaliēmiju un šķidruma aizturi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kortikosteroīda vienlaicīga lietošana nomāc adrenokortikotropā hormona (AKTH) ietekmi, kā rezultātā samazinās šo nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe. Piesardzība

jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem hipokaliēmija (piemēram, pacientiem, kuri lieto sirds glikozīdus) vai šķidruma aizture (piemēram, pacientiem, kuriem ir sirds mazspēja, smaga vai nestabila stenokardija, nesen bijis miokarda infarkts vai kambaru aritmija, un tiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi) var izraisīt pamatslimības gaitas pasliktināšanos. Pacientiem, kuriem saistībā ar Akeega lietošanu ir radusies hipokaliēmija, ir novērota QT intervāla pagarināšanās. Hipokaliēmija un šķidruma aizture ir jākontrolē un jākontrolē.

Pirms tādu pacientu ārstēšanas, kuriem ir nozīmīgs sastrēguma sirds mazspējas risks (piemēram, anamnēzē sirds mazspēja vai tādas sirds slimības kā sirds išēmiskā slimība), ir jāārstē sirds mazspēja un jāuzlabo sirdsdarbība. Šķidruma aizture (ķermeņa masas palielināšanās, perifēra tūska) un citas sastrēguma sirds mazspējas pazīmes un simptomi jākontrolē reizi divās nedēļās trīs mēnešus, pēc tam vienreiz mēnesī, un patoloģijas ir jānovērš. Akeega piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir kardiovaskulāra slimība.

Pacientiem, kuri saņem Akeega, jāuzlabo sirds riska faktoru (tai skaitā hipertensijas, dislipidēmijas un cukura diabēta) kontrole, un šie pacienti jānovēro, vai nerodas sirds slimības pazīmes un simptomi.

Akeega sastāvdaļa abiraterona acetāts paaugstina minerālkortikoīdu līmeni un rada kardiovaskulāru traucējumu risku. Pārmērīgs minerālkortikoīdu daudzums var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju un šķidruma aizturi. Iepriekš lietota ADT, kā arī liels vecums ir kardiovaskulāras saslimstības un mirstības papildu riska faktori. No pētījumiem AMPLITUDE un MAGNITUDE tika izslēgti pacienti, kuriem bija klīniski nozīmīga sirds slimība, par ko liecināja miokarda infarkts, arteriāla un venoza tromboze pēdējo 6 mēnešu laikā, smaga vai nestabila stenokardija, II-IV funkcionālās klases (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēja vai sirds izviedes frakcija < 50 %. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, jāuzlabo klīniskais stāvoklis un jāuzsāk atbilstoša simptomu ārstēšana. Ja tiek konstatēta klīniski nozīmīga sirds funkcijas pasliktināšanās, jāapsver Akeega lietošanas pilnīga izbeigšana.

Infekcijas

Gan pētījumā MAGNITUDE, gan AMPLITUDE ar Akeega ārstētajiem pacientiem biežāk radās smagas infekcijas, arī Covid-19 infekcijas ar letālu iznākumu.

Pacienti jānovēro attiecībā uz infekcijas pazīmēm un simptomiem. Smagas infekcijas ir iespējamās arī tad, ja nav neitropēnijas un (vai) leukopēnijas.

Plaušu embolija (PE)

Gan pētījumā AMPLITUDE, gan MAGNITUDE ar Akeega ārstētajiem pacientiem par PE gadījumiem ziņoja biežāk nekā kontroles grupas pacientiem. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir PE vai vēnu tromboze, var būt lielāks šādu gadījumu atkārtotības risks. Pacienti jāuzrauga attiecībā uz PE klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Ja rodas klīniski PE simptomi, pacienti nekavējoties jāizmeklē un pēc tam atbilstoši jāārstē.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES*)

PRES ir reti sastopama, atgriezeniska neiroloģiska patoloģija, kas var izpausties ar strauji progresējošiem simptomiem, tai skaitā krampjiem, galvassāpēm, psihiskā stāvokļa izmaiņām, redzes traucējumiem un kortikālu aklumu ar hipertensiju vai bez tās. PRES diagnoze ir jāapstiprina ar galvas smadzeņu attēldiagnostiku, vēlams ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI).

Ziņojumi par PRES saņemti olnīcu vēža populācijā pacientēm, kuras saņēma 300 mg nirapariba (Akeega sastāvdaļas) monoterapijā. Gan pētījumā AMPLITUDE, gan MAGNITUDE ar 200 mg nirapariba ārstētiem prostatas vēža pacientiem par PRES gadījumiem netika ziņots.

PRES gadījumā ārstēšana ar Akeega ir pilnībā jāizbeidz un jāsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe.

Hepatotoksicitāte un aknu darbības traucējumi

Hepatotoksicitāte ir atzīta par svarīgu identificētu Akeega sastāvā esošā abiraterona acetāta radītu risku. Abiraterona acetāta hepatotoksicitātes mehānisms nav pilnīgi skaidrs. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (saskaņā ar NCI klasifikāciju) un pacienti ar B vai C pakāpes traucējumiem pēc *Child-Turcotte-Pugh* klasifikācijas tika izslēgti no Akeega kombinācijas pētījumiem.

Visos Akeega klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes risks tika mazināts, izslēdzot pacientus, kuriem pētījuma sākumā bija hepatīts vai nozīmīgi izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti (kopējā bilirubīna līmenis serumā $> 1,5 \times \text{NAR}$ vai tiešais bilirubīns $> 1 \times \text{NAR}$ un ASAT vai ALAT līmenis $> 3 \times \text{NAR}$).

Klīniskajos pētījumos tika konstatēta izteikta aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, kuras dēļ šo zāļu lietošana bija jāpārtrauc vai pilnībā jāizbeidz, taču šie gadījumi nebija bieži (skatīt 4.8. apakšpunktu). Transamināžu līmenis serumā un kopējā bilirubīna līmenis ir jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmos trīs terapijas mēnešus un pēc tam vienreiz mēnesī pirmo terapijas gadu, un pēc tam katru otro mēnesi līdz terapijas beigām. Uzsākot mazāka stipruma Akeega devas (divu 50 mg/500 mg tablešu) lietošanu pēc tam, kad ir bijusi pārtraukta šo zāļu lietošana, pirms parastās kontroles atsākšanas sešas nedēļas pēc kārtas ik pēc divām nedēļām jāpārbauda aknu darbība, jo ir risks, ka var pastiprināties abiraterona iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja rodas klīniski simptomi vai pazīmes, kas liecina par hepatotoksicitāti, nekavējoties jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja ar Akeega ārstētiem pacientiem paaugstinās aminotransferāžu līmenis, šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja ALAT vai ASAT līmenis jebkurā brīdī NAR pārsniedz vairāk nekā 5 reizes, Akeega lietošana ir jāpārtrauc un stingri jākontrolē aknu darbība. Terapiju drīkst atsākt tikai pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir atjaunojušies pacienta sākotnējā līmenī, un jālieto samazināta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šo zāļu lietošana pilnībā jāizbeidz pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis pārsniedz $\text{NAR} > 20 \times$. Šo zāļu lietošana pilnībā jāizbeidz pacientiem, kuriem vienlaicīgi paaugstinās ALAT līmenis $> 3 \times \text{NAR}$ un kopējā bilirubīna līmenis $> 2 \times \text{NAR}$, bet nav žults ceļu nosprostojuma vai cita cēloņa, kas varētu izraisīt šo rādītāju vienlaicīgu paaugstināšanos.

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (ALAT vai ASAT līmenis 20 reizi pārsniedz NAR), Akeega lietošana pilnībā jāizbeidz.

Pacienti ar aktīvu vai simptomātisku vīrushepatītu tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem; līdz ar to nav datu, kas atbalstītu Akeega lietošanu šajā populācijā.

Ir novērots, ka vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai jebkāds ASAT un KB līmeņa paaugstināšanās līdz $> 1,5\text{--}3 \times \text{NAR}$) pastiprina abiraterona un nirapariba sistēmisko iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par atkārtotu Akeega devu lietošanas klīnisko drošumu un efektivitāti pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Akeega lietošana rūpīgi jāizvērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, un ieguvumam nepārprotami jāatsver iespējamais risks (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Akeega nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Hipoglikēmija

Lietojot abiraterona acetātu (Akeega sastāvdaļu) kopā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar cukura diabētu, kuri saņēma pioglitazonu vai repaglinīdu (ko metabolizē CYP2C8), ir ziņots par hipoglikēmijas gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem ar cukura diabētu ir jākontrolē cukura līmenis asinīs.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze (MDS/AML)

Olnīcu vēža pētījumos pacientēm, kuras saņēma 300 mg nirapariba (Akeega sastāvdaļa), tika ziņots par MDS/AML, tai skaitā arī par gadījumiem ar letālu iznākumu.

Gan pētījumā AMPLITUDE, gan pētījumā MAGNITUDE tika ziņots par MDS/AML, tai skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu pacientiem ar prostatas vēzi, kuri ārstēti ar 200 mg nīrapariba un 1000 mg abiraterona acetāta kopā ar prednizonu vai prednizolonu.

Ja ir aizdomas par MDS/AML vai ilgstošu hematoloģisku toksicitāti, kas nav izzudusi, pārtraucot ārstēšanu vai samazinot devu, pacients jānosūta pie hematologa turpmākai izmeklēšanai. Ja tiek apstiprināta MDS/AML diagnoze, Akeega lietošana ir pilnībā jāizbeidz, un pacients atbilstoši jāārstē.

Kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana un rīcība stresa situācijās

Ja pacientiem tiek pārtraukta prednizona vai prednizolona lietošana, ieteicams ievērot piesardzību un novērot, vai pacientam nerodas virsnieru garozas mazspēja. Ja Akeega lietošana tiek turpināta pēc tam, kad kortikosteroīdu lietošana ir pārtraukta, pacienti jākontrolē, vai nerodas pārmērīga minerālkortikoidu daudzuma izraisīti simptomi (skatīt informāciju iepriekš).

Pacientiem, kuri lieto prednizonu vai prednizolonu un piedzīvo neparastu stresu, pirms stresu izraisošās situācijas, tās laikā un pēc tās var būt nepieciešama lielāka kortikosteroīdu deva.

Kaulu blīvums

Vīriešiem ar metastātisku progresējošu prostatas vēzi var samazināties kaulu minerālvielu blīvums. Abiraterona acetāta (Akeega sastāvdaļas) lietošana kombinācijā ar glikokortikoidu var pastiprināt šo ietekmi.

Biežāki lūzumi un palielināta mirstība, lietojot kombinācijā ar rādija (Ra) 223 dihlorīdu

Ārstēšana ar Akeega un prednizonu vai prednizolonu kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo klīniskajos pētījumos ar Akeega sastāvdaļu abiraterona acetātu prostatas vēža pacientiem bez simptomiem vai ar viegliem simptomiem ir novērots paaugstināts lūzumu risks un nosliece uz palielinātu mirstību.

Turpmāko ārstēšanu ar Ra-223 nav ieteicams sākt vismaz piecas dienas pēc pēdējās Akeega lietošanas kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu.

Hiperglikēmija

Glikokortikoidu lietošana var pastiprināt hiperglikēmiju, tādēļ cukura diabēta pacientiem bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Ar Akeega ārstētiem pacientiem nav konstatēti miopātijas un rabdomiolīzes gadījumi. Abiraterona acetāta (Akeega sastāvdaļas) monoterapijas pētījumos lielākā daļa gadījumu radās pirmajos sešos terapijas mēnešos un izzuda pēc abiraterona acetāta lietošanas pārtraukšanas. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas var izraisīt miopātiju/rabdomiolīzi.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Samazinātas abiraterona kopējās iedarbības riska dēļ terapijas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, izņemot gadījumus, kad nav pieejami citi terapijas līdzekļi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze un nātrijs

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Klīniskais pētījums zāļu mijiedarbības novērtēšanai ar Akeega nav veikts. Mijiedarbības, kas konstatētas pētījumos ar Akeega atsevišķām sastāvdaļām (niraparibu vai abiraterona acetātu), nosaka to, kādas mijiedarbības ir iespējamas, lietojot Akeega.

Citu zāļu ietekme uz niraparibu vai abiraterona acetātu

CYP3A4 induktori un inhibitori

Abiraterons ir CYP3A4 substrāts. Klīniskā pētījumā veselām pētāmām personām, kuras vispirms tika ārstētas ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu pa 600 mg dienā sešas dienas, bet pēc tam lietoja vienu abiraterona acetāta 1000 mg devu, abiraterona vidējais plazmas AUC_{∞} bija mazāks par 55 %. No spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, rifabutīna, rifapentīna, fenobarbitāla, divšķautņu asinszāles [*Hypericum perforatum*]) lietošanas Akeega terapijas laikā ir jāizvairās, izņemot gadījumus, kad nav pieejami citi ārstēšanas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķā klīniskā farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumā veselām pētāmām personām spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz abiraterona farmakokinētiku.

Nirapariba vai abiraterona acetāta ietekme uz citām zālēm

CYP2D6 substrāti

Abiraterons ir CYP2D6 inhibitors. Klīniskā pētījumā ar mērķi noteikt abiraterona acetāta un prednizona (AAP) ietekmi uz vienu CYP2D6 substrāta dekstrometorfāna devu dekstrometorfāna sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās aptuveni 2,9 reizes. Dekstrometorfāna aktīvā metabolīta dekstrorfāna AUC_{24} palielinājās par aptuveni 33 %. Jāapsver CYP2D6 metabolizētu zāļu ar šauru terapeitiskās darbības intervālu devas samazināšana. CYP2D6 metabolizētas zāles ir, piemēram, metoprolols, propranolols, dezipramīns, venlafaksīns, haloperidols, risperidons, propafenons, flekainīds, kodeīns, oksikodons un tramadols.

CYP2C8 substrāti

Abiraterons ir CYP2C8 inhibitors. Klīniskā pētījumā par veselām pētāmām personām, lietojot CYP2C8 substrātu pioglitazonu kopā ar vienreizēju abiraterona acetāta 1000 mg devu, pioglitazona AUC palielinājās par 46 % un pioglitazona aktīvo metabolītu M-III un M-IV AUC samazinājās par 10 %. Pacienti jāuzrauga attiecībā uz toksicitātes pazīmēm, kas saistītas ar CYP2C8 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Akeega, jo šo zāļu komponents ir abiraterona acetāts. Zāles, ko metabolizē CYP2C8, ir, piemēram, pioglitazons un repaglinīds (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Akeega lietošana vienlaicīgi ar vakcīnām vai imūnsupresantiem nav pētīta.

Dati par nirapariba lietošanu kombinācijā ar citotoksiskiem līdzekļiem ir ierobežoti. Lietojot Akeega kombinācijā ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, imūnsupresantiem vai citiem citotoksiskiem līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Lietošana kopā ar QT intervālu pagarinošām zālēm

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, ieteicams ievērot piesardzību lietojot Akeega vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, vai ar zālēm, kuras var izraisīt *torsade de pointes*, piemēram, ar IA grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskajiem līdzekļiem utt.

Lietošana kopā ar spironolaktonu

Spironolaktons piesaistās androgēnu receptoriem un var paaugstināt prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni. Lietošana kopā ar Akeega nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu un kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai Akeega sastāvdaļas vai to metabolīti ir spermā.

Ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc pēdējās Akeega devas lietošanas:

- pacientam, ja viņš stājas dzimumattiecībās ar grūtnieci, jāizmanto prezervatīvs;
- ja pacients stājas dzimumattiecībās ar fertilu sievieti, prezervatīvs jāizmanto vienlaikus ar citu efektīvu kontracepcijas metodi.

Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt

5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Akeega nav paredzēts lietot sievietēm (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Datu par Akeega lietošanu grūtniecēm nav. Ņemot vērā abu sastāvdaļu darbības mehānismu un dzīvniekiem ar abiraterona acetātu veikto pētījumu rezultātus, Akeega var nodarīt kaitējumu auglim. Dzīvniekiem attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar niraparību nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Akeega nav paredzēts lietot sievietēm.

Fertilitāte

Klīnisko datu par fertilitāti Akeega lietošanas laikā nav. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot niraparību vai abiraterona acetātu, pasliktinājās tēviņu fertilitāte, bet pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas šī ietekme izzuda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Akeega mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri lieto Akeega, var būt astēnija, nespēks, reibonis vai apgrūtināta spēja koncentrēties. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem jābūt piesardzīgiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Akeega kopējais drošuma profils ir noteikts, pamatojoties uz divu 3. fāzes klīnisko pētījumu apvienotajiem datiem par 559 pacientiem (AMPLITUDE [n=347] un MAGNITUDE 1. kohorta [n=212]). Biežākās visu pakāpju nevēlamās blakusparādības, kas radās >10 % niraparība un AAP grupas pacientu bija anēmija (51,9 %), hipertensija (40,1 %), nespēks (39,7 %), sāpes muskuļos un kaulos (35,8 %), aizcietējums (34,7 %), slikta dūša (28,6 %), hipokaliēmija (22,0 %), trombocitopēnija (20,9 %), neitropēnija (19,7 %), tūska (18,1 %), elpceļu infekcijas (17,7 %), dispnoja (16,6 %), vemšana (15,7 %), samazināta ēstgriba (15,0 %), leikopēnija (14,5 %), karstuma viļņi (14,1 %), reibonis (14,0 %), samazināta ķermeņa masa (14,0 %), sāpes vēderā (13,4 %), hiperglikēmija (13,4 %), bezmiegs (13,1 %), caureja (12,3 %), limfopēnija (12,2 %), galvassāpes (12,0 %), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (11,8 %), urīnceļu infekcija (11,8 %) un klepus (10,4 %). Biežāk novērotās 3.-4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija anēmija (29,7 %), hipertensija (22,7 %), hipokaliēmija (9,3 %), neitropēnija (8,4 %), trombocitopēnija (7,5 %) un limfopēnija (5,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos konstatētās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	ļoti bieži	elpceļu infekcijas ¹ , urīnceļu infekcija ²
	bieži	pneimonija, kuņģa-zarnu trakta infekcija ³ , sepse ⁴
	retāk	ādas infekcija ⁵ , konjunktivīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	ļoti bieži	anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija
	nav zināms	pancitopēnija ⁶
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	paaugstināta jutība ⁷
Endokrīnās sistēmas traucējumi	nav zināms	virsnieru mazspēja ⁸
Vielmaiņas un uztures traucējumi	ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hiperglikēmija
	bieži	lipīdu metabolisma traucējumi ⁹
Psihiskie traucējumi	ļoti bieži	bezmiegs
	bieži	depresija, trauksme, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	reibonis, galvassāpes
	bieži	letarģija, kognitīvie traucējumi, disgeizija ¹⁰
	nav zināms	mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES) ⁶
Sirds funkcijas traucējumi	bieži	sirds mazspēja ¹¹ , aritmija ¹² , stenokardija ¹³ , tahikardija ¹⁴ , sirdsklauves
	retāk	miokarda infarkts ¹⁵
Asinsvadu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	hipertensija ¹⁶ , karstuma viļņi
	nav zināms	hipertensīvā krīze ⁶
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	ļoti bieži	dispnoja ¹⁷ , klepus
	bieži	plaušu embolija, deguna asiņošana
	retāk	pneimonīts
	nav zināms	alerģisks alveolīts ⁸
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	aizcietējums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā ¹⁸ , caureja
	bieži	gastrīts, vēdera uzpūšanās, dispepsija, stomatīts, sausa mute
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	bieži	hiperbilirubinēmija
	retāk	aknu mazpēja, hepatīts ¹⁹
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	izsitumi ²⁰ , nieze, fotosensitivitātes reakcija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes ²¹
	nav zināms	rabdomiolīze ⁸ , miopātija ⁸
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	bieži	hematūrija, akūts nieru bojājums
	retāk	urīnizvadkanāla asiņošana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	ļoti bieži	nespēks ²² , tūska ²³
	bieži	ar sirdi nesaistītas sāpes krūtīs
	retāk	sāpes krūtīs, gļotādas iekaisums
Izmeklējumi	ļoti bieži	samazināta ķermeņa masa, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

	bieži	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis
	retāk	QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	bieži	lūzumi ²⁴

- ¹ Ietver augšējo elpceļu infekciju, dziļo elpceļu infekciju, laringītu, rinītu, bronhītu, nazofaringītu, vīrusu izraisītu elpceļu infekciju, larīnofaringītu, vīrusu izraisītu augšējo elpceļu infekciju.
- ² Ietver cistītu.
- ³ Ietver gastroenterītu, vīrusu izraisītu gastroenterītu, sēnīšu izraisītu ezofagītu, barības vada kandidozi, orofaringeālu kandidozi.
- ⁴ Ietver urosepsi.
- ⁵ Ietver streptokoku izraisītu infekciju.
- ⁶ Nav novērots, lietojot Akeega. Ziņots, lietojot niraparibu monoterapijā.
- ⁷ Pētījumā AMPLITUDE tika novērota paaugstināta jutība bez anafilakses. Par anafilaktiskām reakcijām Akeega klīniskajos pētījumos netika ziņots, bet par tām tika ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot niraparibu monoterapiju.
- ⁸ Nav novērots, lietojot Akeega. Ziņots pēc abiraterona reģistrācijas, lietojot to monoterapijā.
- ⁹ Ietver hiperholesterinēmiju, hipertrigliceridēmiju, dislipidēmiju.
- ¹⁰ Ietver garšas sajūtas traucējumus.
- ¹¹ Ietver akūtu sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, *cor pulmonale*, kreisā kambara disfunkciju.
- ¹² Ietver ātriju fibrilāciju, ekstrasistolē, supraventrikulāras ekstrasistolē, kambaru ekstrasistolē, sinusa aritmiju.
- ¹³ Ietver koronārās artērijas slimību, akūtu koronāro sindromu.
- ¹⁴ Ietver sinusa tahikardiju, priekškambaru tahikardiju.
- ¹⁵ Ietver miokarda išēmiju.
- ¹⁶ Ietver sistolisku hipertensiju.
- ¹⁷ Ietver slodzes izraisītu dispnoju.
- ¹⁸ Ietver sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā.
- ¹⁹ Ietver patoloģisku aknu darbību, akūtu hepatītu, zibensveida hepatītu, aknu citolīzi, hepatotoksicitāti.
- ²⁰ Ietver eritēmu, dermatītu, makulopapulozus izsitumus, niezošus izsitumus.
- ²¹ Ietver artralģiju, muguras sāpes, mialģiju, nepatīkamu sajūtu muskuļos un kaulos.
- ²² Ietver astēniju.
- ²³ Ietver perifēru tūsku, pietūkumu, sejas tūsku, perifēru pietūkumu, sejas pietūkumu.
- ²⁴ Ietver osteoporozi, ribu lūzumu, augšstilba kaula kakliņa lūzumu, augšstilba kaula lūzumu, potītes lūzumu, augšdelma kaula lūzumu, mazā apakšstilba kaula lūzumu, apakšējās ekstremitātes lūzumu, krūškaula lūzumu, stresa lūzumu, augšējās ekstremitātes lūzumu, gūžas kaula locītavas iedobuma lūzumu, spieķakaula lūzumu, mugurkaula torakālo skriemeļu lūzumu, lielā apakšstilba kaula lūzumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Turpmāk aprakstītās atsevišķās nevēlamās blakusparādības ir konstatētas, pamatojoties uz divu 3. fāzes klīnisko pētījumu apvienotajiem datiem par 559 pacientiem (AMPLITUDE [n=347] un MAGNITUDE 1. kohorta [n=212]).

Hematoloģiskā toksicitāte

Hematoloģiskā toksicitāte (anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija), tai skaitā laboratoriskas izmaiņas ir biežākās ar niraparibu (Akeega sastāvdaļas) lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības. Šīs toksicitātes izpausmes parasti radās pirmajos trijos terapijas mēnešos, bet laika gaitā to sastopamība samazinājās.

Pētījumos MAGNITUDE un AMPLITUDE iekļaušanas kritēriji bija šādi hematoloģiskie rādītāji: absolūtais neitrofilu leukocītu skaits (ANS) ≥ 1500 šūnu/ μ l; trombocīti $\geq 100\,000$ šūnu/ μ l un hemoglobīns ≥ 9 g/dl. Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības tika novērstas veicot laboratorisku kontroli un devas pielāgošanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Anēmija

Anēmija bija visbiežākā nevēlamā blakusparādība (51,9 %) un visbiežāk tika novērota 3.-4. pakāpes anēmija (29,7 %). Anēmija radās terapijas sākumā (laika līdz tās sākumam mediāna bija 64,5 dienas).

Zāļu lietošana tika pārtraukta uz laiku 26,1 % pacientu, un deva tika samazināta 13,6 % pacientu. Anēmija ar vismaz vienu eritrocītu masas transfūziju tika ārstēta 25,9 % pacientu. Zāļu pilnīga lietošanas pārtraukšana novērota 2,5 % pacientu.

Trombocitopēnija

Par trombocitopēniju tika ziņots 20,9 % ārstēto pacientu, bet 7,5 % pacientu radās 3.-4. pakāpes trombocitopēnija. Laika no pirmās devas lietošanas līdz pirmajai trombocitopēnijas epizodei mediāna bija 56 dienas. Trombocitopēnija tika novērsta, pielāgojot devu (pārtraucot zāļu lietošanu uz laiku 9,5 % gadījumu un samazinot devu 1,6 % gadījumu) un veicot trombocītu transfūziju (2,1 %), ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana novērota 0,5 % pacientu. Trombocitopēnija un dzīvību neapdraudoša asiņošana radās 2,3 % pacientu.

Neitropēnija

Par neitropēniju tika ziņots 19,7 % pacientu, par 3.-4. pakāpes neitropēniju tika ziņots 8,4 % pacientu. Laika no pirmās devas lietošanas līdz pirmajai neitropēnijas epizodei mediāna bija 58 dienas. Neitropēnijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta uz laiku 8,9 % pacientu, un deva tika samazināta 1,3 % pacientu. Zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana novērota 0,4 % pacientu. Par neitropēniju un infekciju tika ziņots 2,5 % pacientu.

Hipertensija

Hipertensija ir abām Akeega sastāvdaļām raksturīga nevēlamā blakusparādība, un pacienti ar nekontrolētu hipertensiju (pastāvīgi sistoliskais asinsspiediens [AS] ≥ 160 mmHg vai diastoliskais AS ≥ 100 mmHg) tika izslēgti no visiem kombinācijas pētījumiem.

Par hipertensiju ziņots 40,6 % pacientu, no kuriem 22,9 % pacientu bija ≥ 3 . pakāpes hipertensija. Laika līdz hipertensijas sākumam mediāna bija 70 dienas. Hipertensija tika ārstēta ar papildu zālēm.

Pacienti pirms Akeega lietošanas uzsākšanas ir jābūt panāktai asinsspiediena kontrolei un ārstēšanas laikā asinsspiediens ir jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirdsdarbības traucējumi

Ar sirdsdarbības traucējumiem (jebkādas pakāpes) saistīto terapijas izraisīto nevēlamo notikumu (TINN) sastopamība nirapariba un AAP kombinācijas grupā un placebo un AAP kombinācijas grupā bija līdzīga, izņemot aritmijas kategoriju, ar kuru saistītos NN novēroja 17,2 % pacientu nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 7,9 % pacientu placebo un AAP kombinācijas grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielāks aritmiju biežums lielākoties bija saistīts ar zemas smaguma pakāpes sirdsklauvēm, tahikardiju un priekškambaru aritmijām. Laika līdz aritmijas epizožu sākumam mediāna bija 150,5 dienas nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 233,5 dienas placebo un AAP kombinācijas grupā. Aritmijas epizodes beidzās 70,8 % pacientu nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 72,7 % pacientu placebo un AAP kombinācijas grupā.

Sirds mazspējas (grupēts termins) sastopamība bija 4,7 % nirapariba un AAP kombinācijas grupā salīdzinājumā ar 1,8 % placebo un AAP kombinācijas grupā. Laika līdz sirds mazspējas sākumam mediāna bija 359,5 dienas nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 165,5 dienas placebo un AAP kombinācijas grupā. Sirds mazspējas epizodes beidzās 42,3 % pacientu nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 40 % pacientu placebo un AAP kombinācijas grupā.

Sirds išēmiskās slimības (grupēts termins) sastopamība bija 5,4 % nirapariba un AAP kombinācijas grupā salīdzinājumā ar 5,0 % placebo un AAP kombinācijas grupā. Sirds išēmiskā slimība ietvēra stenokardiju, koronāro artēriju slimību vai stenozi, miokarda infarktu, laboratorisko rādītāju novirzes (piemēram, paaugstinātu troponīna līmeni) un izmaiņas elektrokardiogrammā, kas atbilst sirds išēmiskajai slimībai. Laika līdz sirds išēmiskās slimības sākumam mediāna bija 237,5 dienas nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 322,5 dienas placebo un AAP kombinācijas grupā. Sirds išēmiskās slimības epizodes beidzās 73,3 % pacientu nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 67,9 % pacientu placebo un AAP kombinācijas grupā.

Hepatotoksicitāte

Hepatotoksicitātes kopējā sastopamība niraparība un AAP kombinācijas grupā (13,6 %) un placebo un AAP kombinācijas grupā (17,5 %) bija līdzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vairumā šo gadījumu bija nedaudz paaugstināts aminotransferāzes līmenis. 3. pakāpes notikumi radās 2 % pacientu niraparība un AAP kombinācijas grupā, vienam (0,2 %) pacientam bija 4. pakāpes notikums, un vienam (0,2 %) pacientam bija 5. pakāpes notikums. Nopietnu nevēlamu notikumu (NNN) sastopamība bija 0,7 %. Laika līdz hepatotoksicitātes sākumam mediāna bija 43 dienas. Hepatotoksicitāte tika novērsta, pārtraucot zāļu lietošanu uz laiku 2,0 % pacientu un samazinot devu 0,7 % pacientu. Zāļu lietošana tika pilnībā izbeigta 0,5 % pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas Akeega pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jāveic vispārēji atbalstoši pasākumi un jāārstē pacienti simptomātiski, tai skaitā jākontrolē, vai nerodas aritmijas, hipokaliēmija un šķidruma aiztures pazīmes un simptomi. Jānovērtē arī aknu darbība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XK52

Darbības mehānisms

Akeega ir poli(ADF-ribozes) polimerāzes (PARP) inhibitora niraparība un CYP17 inhibitora abiraterona acetāta (abiraterona priekšzāļu) kombinācija, kas pacientiem ar metastātisku prostatas vēzi un HRR gēnu mutācijām ir vērsta pret diviem onkogēniem, no kuriem atkarīgs audzējs.

Niraparibs

Niraparibs ir poli(ADF-ribozes) polimerāzes (PARP) enzīmu PARP-1 un PARP-2, kuriem ir nozīme DNS reparācijas procesā, inhibitors. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka niraparība ierosināta citotoksicitāte var ietvert PARP enzīmātiskās aktivitātes inhibīciju un pastiprinātu PARP-DNS kompleksu veidošanos, kā rezultātā rodas DNS bojājums, apoptoze un šūnu bojājuma.

Abiraterona acetāts

In vivo abiraterona acetāts tiek pārveidots par androgēnu biosintēzes inhibitoru abirateronu. Proti, abiraterons selektīvi inhibē enzīmu 17 α -hidroksilāzi/C17,20-liāzi (CYP17). Šis enzīms tiek ekspresēts un ir nepieciešams androgēnu biosintēzei sēklinieku, virsnieru un prostatas audzēja audos. CYP17 katalizē pregnenolona un progesterona pārveidošanos par attiecīgi testosterona prekursoriem DHEA un androstēndionu, 17 α -hidroksilācijas un C17,20 saites šķelšanas rezultātā. CYP17 inhibīcijas rezultātā pastiprinās arī minerālkortikoīdu sintēze virsnierēs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pret androgēniem jutīga prostatas karcinoma reaģē uz terapiju, ar kuru tiek pazemināts androgēnu līmenis. Androgēnu deprivācijas terapija, piemēram, ārstēšana ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošo hormonu (LHRH) analogiem vai orhiektomija, samazina androgēnu veidošanos sēkliniekos, bet neietekmē androgēnu sintēzi virsnierēs un audzējā. Lietojot kopā ar LHRH analogiem (vai orhiektomiju), abiraterona acetāts pazemina testosterona līmeni serumā līdz līmenim, kas (ar tirdzniecībā pieejamajiem testiem) nav nosakāms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Abiraterona acetāts

Abiraterons pazemina testosterona un citu androgēnu līmeni serumā vairāk, nekā lietojot tikai LHRH analogus vai veicot tikai orhiektomiju. Tas skaidrojams ar androgēnu biosintēzei nepieciešamā CYP17 enzīma selektīvu inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Akeega efektivitāte tika pierādīta divos randomizētos, placebo kontrolētos daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos: pacientiem ar mHSPC pētījumā AMPLITUDE (pētījumā 67652000PCR3002), un pacientiem ar mCRPC pētījumā MAGNITUDE (pētījumā 64091742PCR3001).

Terapija mHSPC pacientiem ar BRCA 1./2. mutācijām

AMPLITUDE ir 3. fāzes, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts starptautisks pētījums, kurā tiek vērtēta ārstēšana ar niraparibu (200 mg) un abiraterona acetāta (1000 mg) kombināciju kopā ar prednizonu (5 mg) dienā salīdzinājumā ar AAP standarta terapiju 696 pacientiem ar mHSPC un atsevišķām HRR gēna izmaiņām. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai katru dienu iekšķīgi saņemtu niraparibu un AAP kombināciju (N=348) vai placebo un AAP kombināciju (N=348). Randomizācija tika stratificēta pēc izmaiņām HRR gēnā (BRCA2 salīdzinājumā ar CDK12 salīdzinājumā ar visām citām patogēniskajām izmaiņām), iepriekšējas docetaksela lietošanas mHSPC ārstēšanai (jā vai nē) un slimības apjoma atlases laikā (liels apjoms salīdzinājumā ar mazu apjomu). Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nāvei.

Pacienti ar mHSPC un atsevišķām HRR gēna izmaiņām varēja būt iepriekš saņēmuši ≤ 6 kursus docetaksela, ≤ 45 dienas AAP, ≤ 6 mēnešus ADT un ketokonazolu līdz 2 nedēļām ilgi. Pacienti varēja būt saņēmuši arī 1 staru terapijas kursu un 1 ķirurģisku intervenci prostatas vēža simptomātiskai kontrolei. Pacienti ar sīkšūnu vai neiroendokrīnu prostatas karcinomu tika izslēgti no pētījuma. Plazmas, asiņu un/vai audzēja audu paraugi visiem pacientiem tika pārbaudīti ar validētiem nākamās paaudzes sekvenēšanas testiem, lai noteiktu dzimumšūnu un/vai somātisko šūnu HRR gēna mutāciju statusu. Pētījumā bija iekļauti 696 pacienti ar vismaz vienu no šīm mutācijām (348 saņēma Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Pētījumā bija iekļautas 387 pētāmās personas ar BRCA 1./2. gēna mutāciju (191 saņēma Akeega). Pētījumā bija iekļauti vēl 309 pacienti, kuriem bija ar BRCA 1./2. gēnu nesaistīta mutācija (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 saņēma Akeega). Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālo spēju punktu skaits iekļaušanas brīdī pētījumā bija 0, 1 un 2 attiecīgi 68,0 %, 31,0 % un 1,0 % pacientu. Lielākajai daļai pacientu bija veikta androgēnu deprivācija ar GnRH analogu (95,3 %) un par ķirurģisku kastrāciju, veicot abpusēju orhiektomiju, tika ziņots 6,5 % pacientu. Pacientiem, kuriem iepriekš nebija veikta orhiektomija, tika turpināta fona ADT ar GnRH analogu.

Primārais mērķa kritērijs - dzīvildze bez slimības radiogrāfiskas progresēšanas (rPFS), bija definēts kā laika intervāls no randomizācijas datuma līdz pētnieka novērtētas pirmās radiogrāfiski apstiprinātās slimības progresēšanas vai jebkāda cēloņa nāves datumam, atkarībā no tā, kas notika vispirms. Radiogrāfiska slimības progresēšana bija noteikta kā pirmā progresēšana, kas konstatēta, veicot kaulu skenēšanu (saskaņā ar 3. prostatas vēža darba grupas kritērijiem), vai mīksto audu bojājumi, kas konstatēti, veicot DT vai MRI (saskaņā ar RECIST 1.1. kritērijiem). Laiks līdz simptomātiskai progresēšanai (*time to symptomatic progression*; TSP) bija definēts kā laiks no randomizācijas līdz simptomātiskas progresēšanas laikam, kas ietvēra ārēju apstarošanu ar skeletu vai iegurni saistīto simptomu ārstēšanai, ar vēzi saistītu sasilstību, jaunas sistēmiskas pretvēža terapijas uzsākšanu un citas ar vēzi saistītas procedūras. Mērķa kritēriji oficiāli tika pārbaudīti šādā secībā - rPFS, TSP un kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS), un tie bija kontrolēti atbilstoši daudzējādībai.

Pacientu demogrāfiskās un sākotnējās īpašības pētījuma AMPLITUDE abās terapijas grupās bija salīdzināmas. Kopumā vecuma mediāna pētījuma sākumā bija 67 gadi (diapazons 41-92 gadi), un 20,9 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Pētījuma populācijā 69,5 % bija baltās rases pārstāvji; 23,8 % bija aziāti un 3,6 % bija melnādainie vai afroamerikāņi. Tika ziņots, ka spāņu vai latīņamerikāņu izcelsme ir 12 % pacientu. Diagnozes noteikšanas laikā PSA mediāna bija 107,00 ug/l (diapazons 0,1-

15900,0), un lielākajai daļai (82,2 %) pacientu punktu skaits pēc Glīsona skalas bija ≥ 8 . Iekļaušanas brīdī pētījumā 98,2 % bija metastāzes kaulos, 40,8 % bija tikai metastāzes kaulos (bez slimības metastāzēm citās vietās), 16,5 % bija viscerālas metastāzes (metastāzes tādos orgānos kā aknas, plaušas vai virsnieres), un 49,6 % bija metastāzes limfmezglos. Lielākajai daļai pacientu bija liela apjoma slimība (79,1 %) un 20,9 % bija maza apjoma slimība. Tika ziņots, ka iepriekš ārstēšana ar docetakselu ir veikta 16,0 % pacientu. Kaulaudus saudzējoši līdzekļi (bisfosfonāti vai denozumabs) ārstēšanai tika lietoti 24,1 % pacientu nirapariba un AAP kombinācijas grupā un 23,0 % pacientu placebo un AAP kombinācijas grupā.

BRCA populācijā ar nirapariba un AAP kombināciju ārstētām pētāmām personām tika novērota pētnieka novērtētās rPFS statistiski nozīmīga uzlabošanās, salīdzinot ar placebo un AAP kombināciju ārstētām pētāmām personām. Galvenie efektivitātes rezultāti BRCA populācijā ir norādīti 4. tabulā. Pētnieka novērtētās rPFS un OS *Kaplan-Meier* līknes BRCA populācijā ir redzamas attiecīgi 1. un 2. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījuma AMPLITUDE BRCA populācijā

Mērķa kritēriji	Akeega+P ¹ (N=191)	Placebo+AAP ¹ (N=196)
Dzīvildze bez slimības radiogrāfiskas progresēšanas ²		
Notikumi	57 (29,8 %)	93 (47,4 %)
Laika līdz notikumam mediāna (95 % TI) (mēneši)	NN (41,20, NN)	25,99 (22,11, 41,17)
Riska attiecība (95 % TI)	0,515 (0,370, 0,717)	
p vērtība	<0,0001	
Laiks līdz simptomātiskai slimības progresēšanai ³		
Notikumi	31 (16,2 %)	66 (33,7 %)
Laika līdz notikumam mediāna (95 % TI) (mēneši)	NN (NN, NN)	NN (39,72, NN)
Riska attiecība (95 % TI)	0,444 (0,290, 0,681)	
p vērtība	0,0001	
Kopējā dzīvildze ⁴		
Notikumi	65 (34,0 %)	80 (40,8 %)
Laika līdz notikumam mediāna (95 % TI) (mēneši)	52,01 (44,98, NN)	47,61 (39,36, NN)
Riska attiecība (95 % TI)	0,799 (0,576, 1,109)	

¹ P=prednizons vai prednizolons.

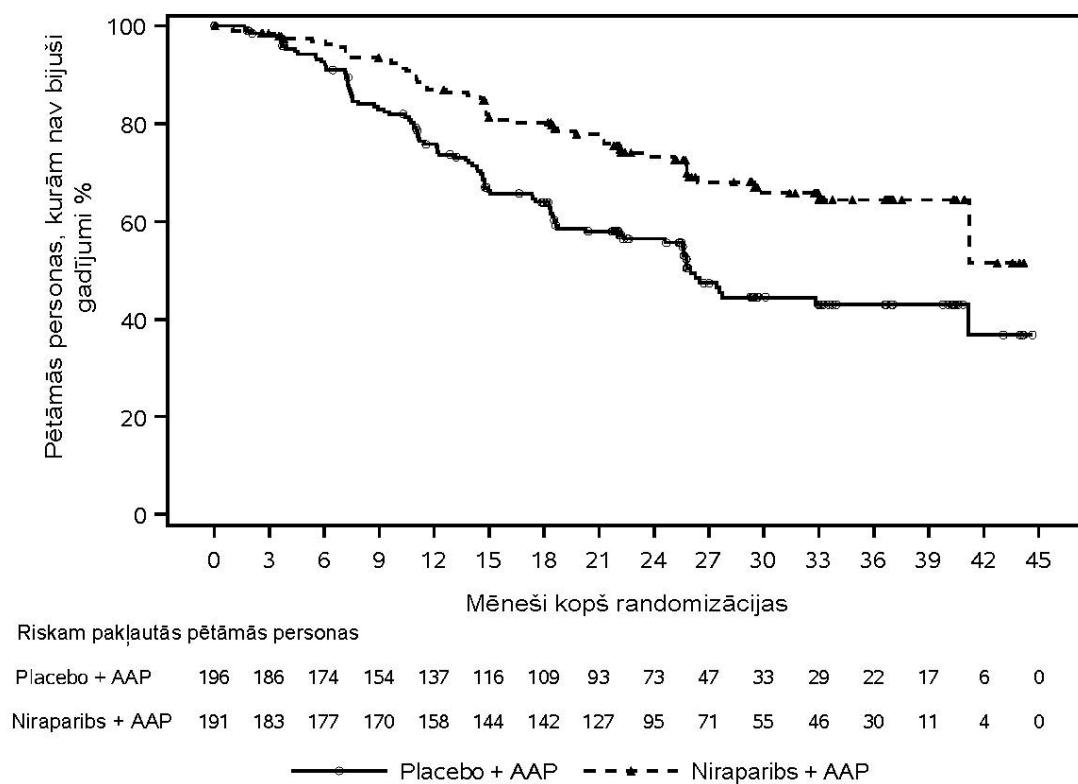
² Primārā analīze ar klīnisko datu apkopošanas noslēgumu 2025. gada 7. janvārī, novērošanas ilguma mediāna 30,7 mēneši.

³ Pirmā starpposma analīze ar klīnisko datu apkopošanas noslēgumu 2025. gada 7. janvārī, novērošanas ilguma mediāna 30,7 mēneši.

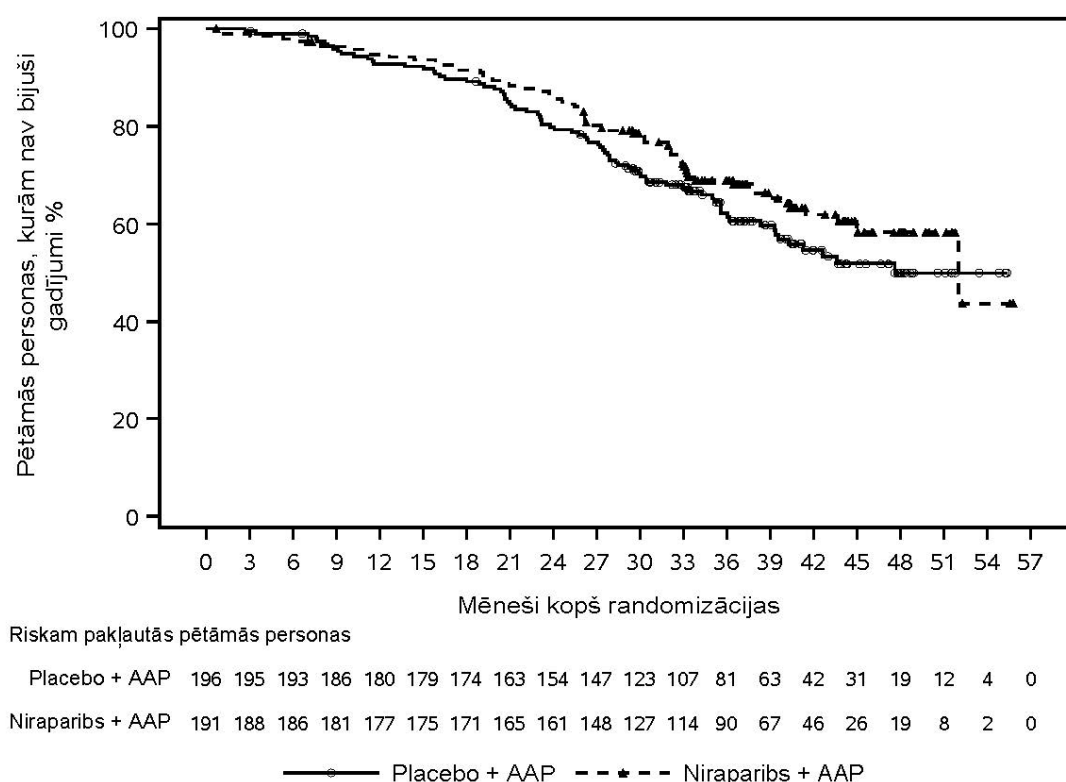
⁴ Otrā starpposma analīze ar klīnisko datu apkopošanas noslēgumu 2025. gada 3. oktobrī, novērošanas ilguma mediāna 40,4 mēneši.

NN – nav nosakāms.

1. attēls. Dzīvildzes bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pētnieka skatījumā *Kaplan-Meier* līkne BRCA populācijā (AMPLITUDE, primārā analīze)



2. attēls. Kopējās dzīvildzes BRCA populācijā *Kaplan-Meier* līkne (AMPLITUDE, otrā starpposma analīze)



Pirmās līnijas terapija mCRPC pacientiem ar BRCA 1./2. mutācijām

MAGNITUDE bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kurā tika vērtēta ārstēšana ar niraparibu (200 mg) un abiraterona acetātu (1000 mg) kombinācijā ar prednizonu (10 mg) katru dienu salīdzinājumā ar AAP standarta terapiju. Efektivitātes dati ir balstīti uz 1. kohortā iegūtajiem rezultātiem. Šajā kohortā bija iekļauti 423 pacienti ar *mCRPC* un noteiktām HRR gēnu mutācijām, kuri (attiecībā 1:1) tika randomizēti nirapariba un AAP kombinācijas (N=212) vai placebo un AAP kombinācijas (N=211) iekšķīgai lietošanai katru dienu. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nāvei.

Pacienti ar *mCRPC*, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju *mCRPC* ārstēšanai, izņemot īslaicīgu AAP terapiju iepriekš (līdz 4 mēnešiem) un aizvien lietoju ADT, bija piemēroti dalībai pētījumā. Plazmas, asiņu un/vai audzēja audu paraugi visiem pacientiem tika pārbaudīti ar validētiem jaunākās paaudzes sekvenēšanas testiem, lai noteiktu dzimumšūnu un/vai somatisko šūnu HRR gēnu mutāciju statusu. Pētījumā tika iekļautas 225 pētāmās personas ar BRCA 1./2. mutācijām, un 113 no šīm personām saņēma Akeega. Pētījumā papildus tika iekļauti 198 pacienti ar gēnu izmaiņām, kas nebija saistītas ar BRCA 1./2. mutācijām (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2), un 99 no šiem pacientiem saņēma Akeega.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (*radiographic progression free survival*, rPFS) saskaņā ar maskētas neatkarīgas centrālās radioloģiskās (*blinded independent central radiology*, BICR) analīzes rezultātiem, pamatojoties uz norobežoto audzēju atbildreakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) 1.1. versiju (attiecībā uz mīkstajiem un citiem audiem) un prostatas vēža ārstēšanas 3. darba grupas (*Prostate Cancer Working Group-3*, PCWG-3) kritērijiem (attiecībā uz kaulaudu bojājumiem). Kā sekundārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji tika iekļauts laiks līdz simptomātiskai progresēšanai (*time to symptomatic progression*, TSP), laiks līdz citotoksiskai ķīmijterapijai (*time to cytotoxic chemotherapy*, TCC) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS).

Visā HRR populācijā primārie efektivitāti raksturojošie rezultāti pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 18,6 mēneši, ir norādījuši uz statistiski nozīmīgu BICR novērtētās rPFS pagarināšanos RA = 0,729 (95 % TI 0,556, 0,956; p = 0,0217).

5. tabulā ir apkopoti pētījuma MAGNITUDE 1. kohortā iekļauto pacientu ar BRCA demogrāfiskie dati un sākotnējie raksturlielumi. PSA mediāna diagnozes noteikšanas brīdī bija 41,07 µg/l (diapazons 01-12080). Iekļaušanas brīdī pētījumā visiem pacientiem Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas funkcionālo spēju (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* - ECOG PS) vērtējums bija 0 vai 1. Visiem pacientiem, kuriem iepriekš nebija veikta orhiektomija, tika turpināta androgēnu deprivācijas fona terapija ar GnRH analogu.

5. tabula. Demogrāfisko datu un sākotnējo raksturlielumu kopsavilkums par pētījuma MAGNITUDE 1. kohortu (BRCA)

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Placebo+AAP¹ N=112 n (%)	Kopā N=225 n (%)
Vecums (gadi)			
< 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)
Mediāna	67,0	68,0	68,0
Diapazons	45-100	43-88	43-100
Rase			
Baltā	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Aziātu	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Melnā	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Nav zināms	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikācijas faktori			
Iepriekš lietota taksānu saturoša ķīmijterapija	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Iepriekš lietota pret AR vērsta terapija	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Iepriekš lietoti AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā			
Glīsona vērtējums ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Skarti kauli	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Viscerāla slimība (aknas, plaušas, virsnieres u.c.)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastātiska stadija diagnozes noteikšanas laikā (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Laika mediāna no pirmreizējas diagnozes noteikšanas līdz randomizācijai (gadi)	2,00	2,31	2,26
Laika mediāna no mCRPC diagnosticēšanas līdz pirmajai devai (gadi)	0,27	0,28	0,27
BPI-SF sāpju indeksa vērtība (pēdējā indeksa vērtība pirms pirmās devas)			
0			
1-3	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
> 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
ECOG funkcionālo spēju vērtējums			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednizons vai prednizolons

Saskaņā ar primārās analīzes rezultātiem attiecībā uz BICR novērtēto rPFS salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kam bija BRCA un kuras tika ārstētas ar placebo un AAP kombināciju,

pētāmajām personām, kam bija BRCA un kuras tika ārstētas ar niraparibu un AAP kombināciju, novērota statistiski nozīmīga rPFS pagarināšanās. BRCA populācijā iegūtie galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 6. tabulā. Pēc *Kaplan-Meier* metodes aprēķinātās BRCA populācijā novērotās un BICR novērtētās rPFS raksturojošās līknes ir parādītas 3. attēlā.

6. tabula. Pētījuma MAGNITUDE efektivitātes rezultāti BRCA populācijā

Mērķa kritēriji	Akeega+P ¹ (N=113)	Placebo+AAP ¹ (N=112)
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas ²		
Slimības progresēšanas epizode vai nāve (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	16,6 (13,9–NN)	10,9 (8,3–13,8)
Riska attiecība (95 % TI)	0,533 (0,361–0,789)	
p vērtība	0,0014	
Kopējā dzīvildze ³		
Riska attiecība (95 % TI)	0,788 (0,554–1,120)	

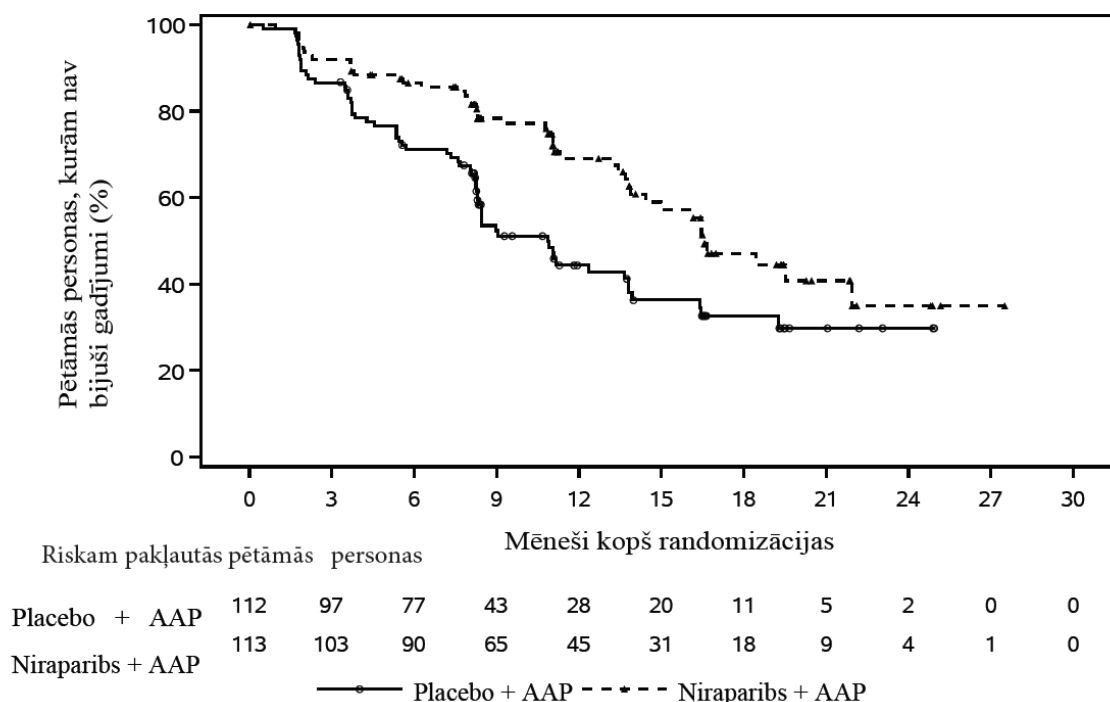
¹ Prednizons vai prednizolons

² Primārā analīze/starpanalīze (datu apkopošanas noslēguma datums – 2021. gada 8. oktobris) pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 18,6 mēneši.

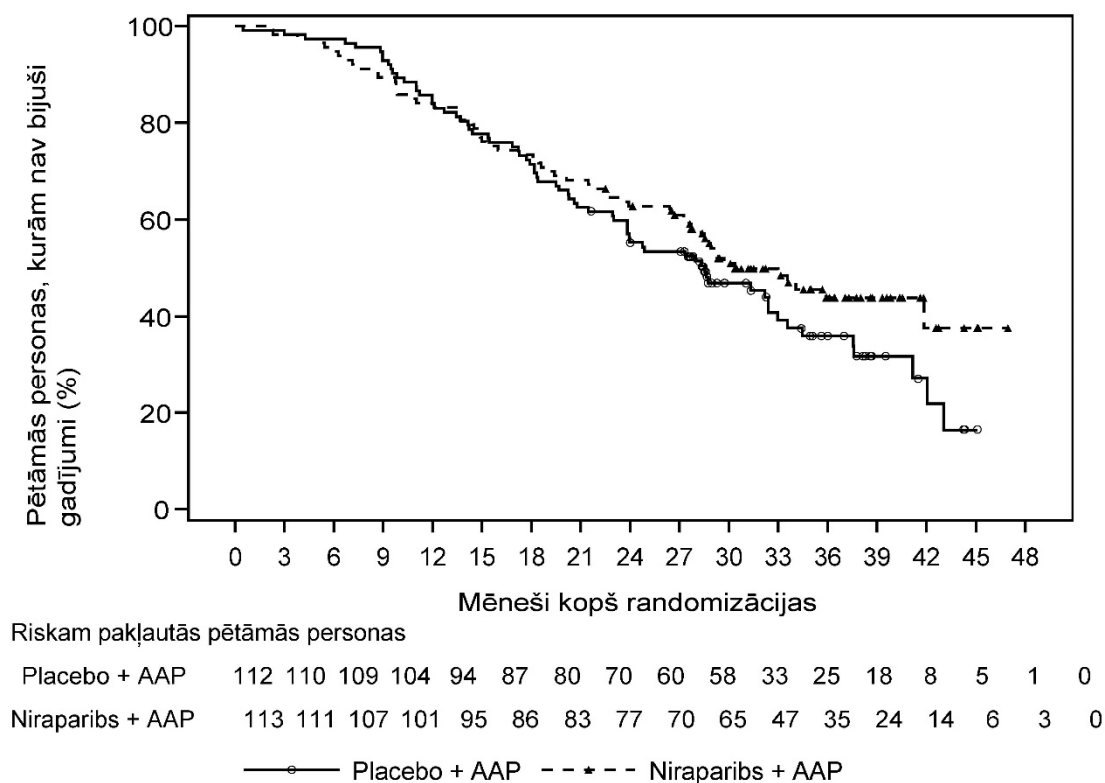
³ Galīgās analīzes dati (datu apkopošanas noslēguma datums – 2023. gada 15. maijs) pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 35,9 mēneši.

NN – nav nosakāms.

3. attēls. BRCA populācijā BICR novērtētas dzīvildzes bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas Kaplan-Meier līkne (MAGNITUDE, primārā analīze)



4. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* likne (MAGNITUDE 1. kohorta, BRCA, galīgā analīze)



Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Akeega pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar prostatas ļaundabīgiem audzējiem. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nirapariba un abiraterona vienlaicīga lietošana neietekmē atsevišķo vielu kopējo iedarbību. Lietojot parastā stipruma (100 mg/500 mg) Akeega apvalkotās tabletes vai atsevišķu vielu kombinācijas veidā, nirapariba un abiraterona AUC un C_{max} ir līdzīga kā kopējā iedarbība, lietojot attiecīgo vielu monoterapijā.

Uzsūkšanās

Akeega

Pacientiem ar *mCRPC* tukšā dūšā un modificētā tukšā dūšā, lietojot vairākas Akeega tablešu devas, maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 3 stundu laikā (mediāna) niraparibam un 1,5 stundu laikā (mediāna) abirateronam.

Relatīvās biopieejamības pētījumā ar mazākā stipruma Akeega apvalkotajām tabletēm (2 x 50 mg/500 mg) ārstētajiem *mCRPC* pacientiem ($n = 67$) abiraterona maksimālā (C_{max}) un kopējā (AUC_{0-72h}) iedarbība bija par attiecīgi 33 % un 22 % lielāka nekā iedarbība pacientiem ($n = 67$), kuri šo zāļu sastāvdaļas lietoja atsevišķi (pa vienai nirapariba 100 mg kapsulai un pa četrām abiraterona acetāta tabletēm, skatīt 4.2. apakšpunktu). Dažādām pētāmajām personām novērotā iedarbības intensitāte (%CV) atšķīrās par attiecīgi 80,4 % un 72,9 %. Pēc Akeega mazāka stipruma tablešu un to atsevišķo sastāvdaļu lietošanas nirapariba iedarbības intensitāte bija līdzīga.

Niraparibs

Nirapariba absolūtā biopieejamība ir aptuveni 73 %. Niraparibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, tomēr tā lielās uzsūkšanās spējas un biopieejamības dēļ risks, ka notiks klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm, kas inhibē šīs transportvielas, ir maz ticams.

Abiraterona acetāts

In vivo abiraterona acetāts tiek strauji pārveidots par abirateronu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Salīdzinājumā ar abiraterona acetāta lietošanu tukšā dūšā, lietojot to kopā ar uzturu, abiraterona vidējā sistēmiskā iedarbība atkarībā no tauku daudzuma uzturā palielinās līdz 10 reizēm (AUC) un līdz 17 reizēm (C_{max}). Ņemot vērā normālas maltīšu satura un sastāva izmaiņas, lietojot abiraterona acetātu kopā ar uzturu, kopējā iedarbība var būt ļoti atšķirīga. Tādēļ abiraterona acetātu nedrīkst lietot kopā ar uzturu.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, niraparība un abiraterona šķietamais izkļiedes tilpums bija attiecīgi 1117 l un 25 774 l, kas liecina par plašu ekstravaskulāru izkļiedi.

Niraparibs

Niraparibs mēreni saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem (83,0 %), galvenokārt ar seruma albumīnu.

Abiraterona acetāts

Cilvēka plazmā ar plazmas olbaltumvielām saistās 99,8 % ^{14}C -abiraterona.

Biotransformācija

Niraparibs

Niraparibu metabolizē galvenokārt karboksilesterāzes (KE), veidojot galveno neaktīvo metabolītu M1. Masas līdzsvara pētījumā M1 un M10 (turpmāk izveidotie M1 glikuronīdi) bija galvenie cirkulējošie metabolīti. Nozīmīgas niraparība koncentrācijas apstākļos tā spēja zarnu trakta līmenī inhibēt CYP3A4 nav noteikta. Lielā koncentrācijā niraparibs *in vitro* vāji inducē CYP1A2.

Abiraterona acetāts

Pēc ^{14}C -abiraterona acetāta iekšķīgas lietošanas kapsulu formā abiraterona acetātu CE hidrolizē par abirateronu, kas pēc tam tiek metabolizēts galvenokārt aknās, notiekot sulfurēšanai, hidroksilēšanai un oksidēšanai. Abiraterons ir CYP3A4 un sulfotransferāzes 2A1 (SULT2A1) substrāts. Lielākā daļa cirkulējošās radioaktivitātes (aptuveni 92 %) tiek konstatēta abiraterona metabolītu formā. No 15 nosakāmajiem metabolītiem divi galvenie metabolīti abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts katrs veido aptuveni 43 % no kopējās radioaktivitātes. Abiraterons inhibē enzīmus CYP2D6 un CYP2C8, kas aknās metabolizē aktīvās vielas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Akeega

Lietojo kombinācijā, niraparība un abiraterona vidējais $t_{1/2}$ bija attiecīgi aptuveni 62 stundas un 20 stundas, un, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pētāmām personām ar *mCRPC*, niraparība un abiraterona CL/F bija attiecīgi 16,7 l/h un 1673 l/h.

Niraparibs

Niraparība eliminācija notiek galvenokārt caur hepatobiliāro sistēmu un nierēm. Pēc vienreizējas [^{14}C]-niraparība 300 mg devas iekšķīgas lietošanas 21 dienas laikā urīnā un izkārnījumos tika konstatēti vidēji 86,2 % (diapazons no 71 % līdz 91 %) devas. Urīnā konstatētā radioaktivitāte veidoja 47,5 % (diapazons no 33,4 % līdz 60,2 %) no devas, bet izkārnījumos konstatētā radioaktivitāte - 38,8 % (diapazons no 28,3 % līdz 47,0 %) no devas. Apvienotajos paraugos, kas savākti sešu dienu laikā, 40,0 % devas tika konstatēti urīnā galvenokārt metabolītu formā, un 31,6 % devas tika konstatēti izkārnījumos galvenokārt neizmainīta niraparība formā. Metabolīts M1 ir vairāku zāļu vai toksīnu izvadīšanas proteīna (MATE) 1. un 2. substrāts.

Abiraterona acetāts

Pēc 1000 mg ^{14}C -abiraterona acetāta iekšķīgas lietošanas aptuveni 88 % radioaktīvās devas tiek konstatēti izkārnījumos un aptuveni 5 % - urīnā. Galvenie izkārnījumos konstatētie savienojumi ir neizmainīts abiraterona acetāts un abiraterons (attiecīgi aptuveni 55 % un 22 % no lietotās devas).

Nirapariba vai abiraterona ietekme uz transportvielām

Niraparibs vāji ar $IC_{50}=161 \mu M$ inhibē P-gp. Niraparibs ir BCRP, organisko katjonu transportvielu 1 (OCT1), MATE-1 un 2 inhibitors ar IC_{50} vērtībām attiecīgi $5,8 \mu M$, $34,4 \mu M$, $0,18 \mu M$ un $\leq 0,14 \mu M$. Tika pierādīts, ka abiraterona galvenie metabolīti abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts inhibē aknās esošo saistošo transportvielu organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (OATP1B1), kā rezultātā var paaugstināties OATP1B1 izvadīto zāļu koncentrācija plazmā. Klīniskie dati, kas apstiprinātu ar OATP1B1 saistītu mijiedarbību, nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos, kuros prostatas vēža pacienti saņēma tikai niraparibu vai nirapariba/AA kombināciju, viegli aknu darbības traucējumi (pēc NCI-ODWG kritērijiem, $n = 231$) neietekmēja nirapariba iedarbību.

Klīniskā pētījumā ar vēža pacientiem, izmantojot NCI-ODWG kritērijus aknu darbības traucējumu pakāpes noteikšanai, nirapariba AUC_{inf} pēc vienreizējas 300 mg devas lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($n=8$) bija 1,56 (90 % TI: 1,06-2,30) reizes lielāks nekā nirapariba AUC_{inf} pacientiem ar normālu aknu darbību ($n=9$).

Abiraterona farmakokinētika ir vērtēta pētāmajām personām ar jau esošiem viegliem ($n = 8$) vai vidēji smagiem ($n = 8$) aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A un B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un astoņām kontroles personām. Abiraterona sistēmiskās iedarbības intensitāte pēc vienas iekšķīgas 1000 mg devas saņemšanas pacientiem ar jau esošiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem paaugstinājās attiecīgi 1,11 un 3,6 reizes.

Citā pētījumā abiraterona farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ($n = 8$) ar jau esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un astoņām kontroles personām ar normālu aknu funkciju. Salīdzinājumā ar personām, kam bija normāla aknu funkcija, personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem abiraterona AUC palielinājās aptuveni 7 reizes, un nesaistīto zāļu frakcija palielinājās 1,8 reizes. Klīniskas pieredzes par Akeega lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz datiem, kas par farmakokinētiku populācijā iegūti klīniskajos pētījumos, kuru laikā prostatas vēža pacienti saņēma tikai niraparibu vai niraparibu kombinācijā ar AA, pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrensu 60–90 ml/min, $n = 337$) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu 30–60 ml/min, $n = 114$) salīdzinājumā ar personām, kam bija normāla nieru funkcija, nedaudz palēninājās nirapariba klīrenss (tā iedarbība pastiprinājās līdz 13 % pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un par 13–40 % pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem).

Ir salīdzināta abiraterona farmakokinētika pacientiem ($n = 8$) ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem bija nozīmēts stabils hemodialīzes grafiks, un atbilstošām kontroles personām ($n = 8$) ar normālu nieru funkciju. Dializējamām personām ar nieru slimību terminālā stadijā pēc vienas iekšķīgas 1000 mg abiraterona devas saņemšanas tā sistēmiskās iedarbības intensitāte nepalielinājās. Klīniskas pieredzes par Akeega lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa, vecums un rase

Pamatojoties uz datiem, kas par farmakokinētiku populācijā iegūti klīniskajos pētījumos, kuru laikā prostatas vēža pacienti saņēma tikai niraparibu vai abiraterona acetātu vienu pašu vai kombinācijā:

- ķermeņa masai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz nirapariba iedarbības intensitāti (ķermeņa masas diapazonā 43,3–165 kg) un abiraterona iedarbības intensitāti (ķermeņa masas diapazonā 56,0–135 kg);
- vecumam nebija nozīmīgas ietekmes uz nirapariba farmakokinētiku (45–90 gadu diapazonā) un abiraterona farmakokinētiku (19–85 gadu diapazonā);

- nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par rases piederības ietekmi uz niraparība un abiraterona farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par Akeega farmakokinētiku pediatriskiem pacientiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akeega

Neklīniski pētījumi ar Akeega nav veikti. Neklīniskie toksikoloģijas dati ir pamatoti ar atradēm pētījumos, kuros niraparibs un abiraterona acetāts lietots atsevišķi.

Niraparibs

In vitro niraparibs koncentrācijā, kas ir zemāka par kopējās iedarbības līmeni cilvēkam, nomāca dopamīna transportvielu. Pelēm vienreizēja niraparība deva paaugstināja dopamīna līmeni šūnās un metabolītu līmeni garozā. Vienā no diviem vienreizēju devu pētījumiem pelēm tika konstatēta samazināta lokomotorā aktivitāte. Šo konstatēto faktu klīniskā nozīmība nav zināma. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem pie aprēķinātā iedarbības līmeņa CNS, kas ir līdzīgs vai mazāks par sagaidāmo terapeitiskās iedarbības līmeni, netika novērota ietekme uz uzvedības un/vai neiroloģiskiem rādītājiem.

Pie kopējās iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par terapeitiskās iedarbības līmeni, gan žurkām, gan suņiem tika novērota samazināta spermatogēnēze, un šīs izmaiņas lielākoties bija atgriezeniskas četru nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Niraparibs nebija mutagēnisks baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā, bet bija klastogēns *in vitro* zīdītāju hromosomu aberāciju testā un *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā. Šī klastogenitāte atbilst genoma nestabilitātei, ko izraisa niraparība primārā farmakoloģiskā iedarbība, un tā liecina par iespējamu genotoksicitāti cilvēkam.

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar niraparību nav veikti.

Kancerogenitātes pētījumi ar niraparību nav veikti.

Abiraterona acetāts

Dzīvniekiem veiktajos toksicitātes pētījumos testosterona līmenis asinsritē bija nozīmīgi pazemināts. Tā rezultātā tika novērota orgānu masas samazināšanās un morfoloģiskas un/vai histopatoloģiskas izmaiņas reproduktīvajos orgānos, virsnierēs, hipofīzē un piena dziedzeros. Visas izmaiņas bija pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas. Izmaiņas reproduktīvajos orgānos un pret androgēniem jutīgajos orgānos atbilst abiraterona farmakoloģiskajai iedarbībai. Visas ar terapiju saistītās hormonālās izmaiņas pēc 4 nedēļas ilga atlabšanas perioda izzuda vai tika pierādīts, ka tās izzūd.

Fertilitātes pētījumos gan žurku tēviņiem, gan mātītēm abiraterona acetāts samazināja fertilitāti. Šī ietekme pilnībā izzuda 4-16 nedēļu laikā pēc abiraterona acetāta lietošanas pārtraukšanas.

Pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību abiraterona acetāts žurkām ietekmēja grūsnību, tai skaitā samazināja augļa ķermeņa masu un dzīvildzi. Tika novērota ietekme uz ārējiem dzimumorgāniem, lai gan abiraterona acetāts nebija teratogēns.

Šajos žurkām veiktajos pētījumos par toksisku ietekmi uz fertilitāti un attīstību visi efekti bija saistīti ar abiraterona farmakoloģisko iedarbību.

Papildus reproduktīvo orgānu izmaiņām, kas konstatētas visos dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos, neklīniskos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Sešus mēnešus ilgā pētījumā ar transgēniskām (Tg.rasH2) pelēm abiraterona acetāts nebija kancerogēns. 24 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts palielināja intersticiālu šūnu jaunveidojumu

sastopamību sēkliniekos. Tiek uzskatīts, ka šī atrade ir saistīta ar abiraterona farmakoloģisko iedarbību un ir specifiska žurkām. Abiraterona acetāts nebija kancerogēns žurku mātītēm.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka abiraterona acetāts var radīt risku virszemes ūdeņu, gruntsūdeņu un nogulumu nodalījumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Krospovidons

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Nātrija laurilsulfāts

Glicerīna monokaprilkaprāts

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Krospovidons

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Nātrija laurilsulfāts

Glicerīna monokaprilkaprāts

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā 28 dienas lietojamā kastītē ir 56 apvalkotās tabletes divos kartona futrāļos, katrā pa 28 apvalkotajām tabletēm, kas iepakotas PVdH/PE/PVH blisteros ar caurspiežamu alumīnija foliju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ņemot vērā darbības mehānismu, šīs zāles var nodarīt kaitējumu auglim, tādēļ sievietēm, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, strādājot ar Akeega, jāizmanto aizsarglīdzekļi, piemēram, cimdi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 19. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 50 mg/500 mg (28 dienas)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet Akeega vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko ēst nedrīkst vismaz vienu stundu pēc Akeega lietošanas.
Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ar Akeega jāstrādā cimdos.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietoto saturu iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1722/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Akeega 50 mg/500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS FUTRĀLIS 50 mg/500 mg (28 dienas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

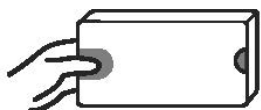
Lietojiet Akeega vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko ēst nedrīkst vismaz vienu stundu pēc Akeega lietošanas.

Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

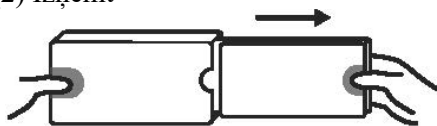
Iekšķīgai lietošanai.

(1) Nospieš un turēt



Nospieš un turēt

(2) Izņemt



Izņemt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ar Akeega jāstrādā cimdos.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietoto saturu iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1722/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Akeega 50 mg/500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS 50 mg/500 mg (28 dienas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

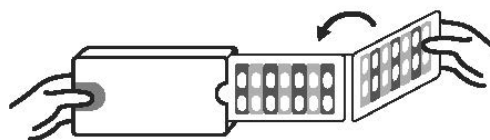
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

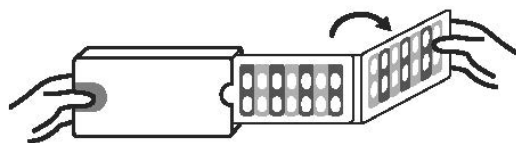
5. CITA

Pārlocīt, lai aizvērtu



Pārlocīt, lai aizvērtu

Atlocīt, lai atvērtu



Atlocīt, lai atvērtu

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS 50 mg/500 mg (blisteris iekšējā futrālī)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 100 mg/500 mg (28 dienas)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet Akeega vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko ēst nedrīkst vismaz vienu stundu pēc Akeega lietošanas.
Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ar Akeega jāstrādā cimdos.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietoto saturu iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1722/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Akeega 100 mg/500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS FUTRĀLIS 100 mg/500 mg (28 dienas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

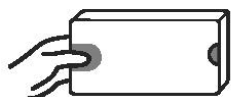
Lietojiet Akeega vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko ēst nedrīkst vismaz vienu stundu pēc Akeega lietošanas.

Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

(1) Nospieš un turēt



Nospieš un turēt

(2) Izņemt



Izņemt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ar Akeega jāstrādā cimdos.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietoto saturu iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1722/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Akeega 100 mg/500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS 100 mg/500 mg (28 dienas)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

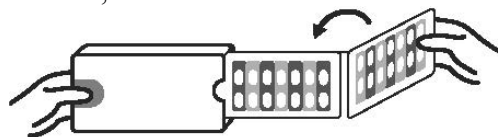
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

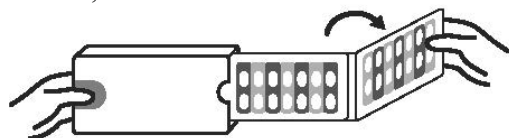
5. CITA

Pārlocīt, lai aizvērtu



Pārlocīt, lai aizvērtu

Atlocīt, lai atvērtu



Atlocīt, lai atvērtu

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS 100 mg/500 mg (blisteris iekšējā futrālī)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes
niraparibum/abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Akeega 50 mg/500 mg apvalkotās tabletes *niraparibum/abirateroni acetat*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Akeega un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Akeega lietošanas
3. Kā lietot Akeega
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Akeega
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Akeega un kādam nolūkam to lieto

Akeega satur divas aktīvās vielas: niraparibu un abiraterona acetātu, un iedarbojas divos dažādos veidos.

Akeega lieto, lai ārstētu pieaugušus vīriešus, kuriem ir prostatas vēzis un izmaiņas noteiktos gēnos un kuriem prostatas vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (ko sauc arī par metastātisku prostatas vēzi).

Niraparibs ir pretvēža zāles, ko sauc par PARP inhibitoru. PARP inhibitori bloķē enzīmu, ko sauc par poli [adenozīna difosfāta ribozes] polimerāzi (PARP). PARP palīdz šūnām atjaunot bojāto DNS. Kad PARP ir bloķēta, vēža šūnas nespēj atjaunot savu DNS, tādēļ vēža šūnas iet bojā, un tas palīdz kontrolēt vēzi.

Abiraterons organismā pārtrauc testosterona sintēzi, tādēļ var palēnināties prostatas vēža augšana.

Ja lietosiet šīs zāles, ārsts Jums nozīmēs arī citas zāles, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu. Tās nepieciešamas, lai mazinātu iespējamību, ka Jums paaugstināsies asinsspiediens, organismā būs pārāk daudz šķidruma (veidosies šķidruma aizture) vai pazemināsies ķīmiskas vielas, ko sauc par kāliju, līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Akeega lietošanas

Nelietojiet Akeega šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret niraparibu vai abiraterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kam ir iestājusies grūtniecība vai tā var iestāties.
- ja Jums ir smags aknu bojājums;
- kombinācijā ar Ra-223 terapiju (ko izmanto prostatas vēža ārstēšanai), jo var palielināties kaulu lūzumu un nāves risks.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas vai to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir mazs asins šūnu skaits. Pazīmes un simptomi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība, ir nogurums, drudzis vai infekcija un patoloģiski asinsizplūdumi vai asiņošana. Akeega arī var samazināt Jūsu asins šūnu skaitu. Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri nozīmēs asins analīzes;
- Jums ir paaugstināts asinsspiediens, sirds mazspēja vai zems kālija līmenis asinīs (zems kālija līmenis asinīs var paaugstināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku), ja Jums ir bijuši citi sirdsdarbības traucējumi vai asinsvadu bojājumi, ja Jums ir neritmiska vai ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, strauji palielinājusies ķermeņa masa vai arī ir pēdu, potīšu vai kāju pietūkums. Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri mērīs asinsspiedienu;
- Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji. Tās var būt ar Akeega aktīvās vielas nīrāpariba lietošanu saistītas retas neiroloģiskas blakusparādības, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES), pazīmes;
- stiprs drudzis, nespēks un citi smagas infekcijas pazīmes un simptomi;
- Jums ir vai kādreiz ir bijuši asins recekļi plaušās vai kājās;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir zems vai augsts cukura līmenis asinīs;
- Jums ir muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Ja Jums Akeega lietošanas laikā ilgstoši ir patoloģisks asins šūnu skaits, tas var liecināt par nopietnākiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, piemēram, mielodisplastisko sindromu (MDS) vai akūtu mieloleikozi (AML). Ārsts, iespējams, vēlēšies pārbaudīt Jūsu kaulu smadzenes, lai novērtētu šo traucējumu esamību.

Pirms Akeega lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu arī par:

- Akeega iespējamo ietekmi uz kauliem;
- prednizona vai prednizolona (citu zāļu, kas Jums jālieto kopā ar Akeega) lietošanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins sastāva kontrole

Akeega var ietekmēt Jūsu aknas, tomēr Jums var nebūt nekādu aknu darbības traucējumu simptomu, tādēļ šo zāļu lietošanas laikā ārsts Jums periodiski pārbaudīs asinis, lai konstatētu iespējamu ietekmi uz aknām.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem. Ja Akeega nejauši ir norijis bērns vai pusaudzis, nekavējoties aizvediet viņu uz slimnīcu un paņemiet līdz lietošanas instrukciju, ko parādīt neatliekamo palīdzību sniedzošajam ārstam.

Citas zāles un Akeega

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Akeega var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Akeega iedarbības veidu.

Ārstēšana ar zālēm, kas organismā pārtrauc testosterona sintēzi, var paaugstināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku. Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles:

- sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu un sotalolu);

- kuras paaugstina sirds darbības ritma traucējumu risku, piemēram, metadonu (lieto sāpju atvieglošanai un detoksikācijai narkomānijas gadījumā), moksifloksacīnu (antibiotiku), antipsihotiskos līdzekļus (lieto nopietnu psihisku slimību ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Akeega kopā ar uzturu

- Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar uzturu (skatīt 3. punktu, "Akeega lietošana") jo var palielināties blakusparādību risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Akeega nav paredzēts lietot sievietēm.

- Ja šīs zāles lieto grūtniece, tās var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja sievietēm, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ir jāpieskares Akeega vai jārikojas ar šīm zālēm, viņām ir jāvalkā cimdi.

Kontracepcija vīriešiem, kuri lieto Akeega

- Ja stājaties dzimumattiecībās ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, izmantojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas līdzekli. Lietojiet kontracepciju ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ja Jums ir kādi jautājumi par kontracepciju, konsultējieties ar ārstu.
- Ja stājaties dzimumattiecībās ar grūtnieci, izmantojiet prezervatīvu, lai pasargātu vēl nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Akeega, Jums var būt vājums, apgrūtināta koncentrēšanās, nogurums vai reibonis, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, esiet piesardzīgs.

Akeega satur laktozi un nātriju

- Akeega satur laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Akeega

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ieteicamā sākumdeva ir 200 mg/1000 mg (divas tabletes) vienreiz dienā.

Akeega lietošana

- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- **Nelietojiet Akeega kopā ar uzturu.**
- Lietojiet Akeega tabletes vienā reizes devā vienreiz dienā tukšā dūšā **vismaz vienu stundu pirms vai vismaz divas stundas pēc ēšanas** (skatīt 2. punktu, "Akeega kopā ar uzturu").
- Norijiet tabletes veselas, nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes. Tas nodrošinās maksimāli labu zāļu iedarbību.
- Akeega lieto kopā ar zālēm, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu.
 - Lietojiet prednizonu vai prednizolonu tieši tā, kā ārsts Jums teicis.
 - Akeega lietošanas laikā Jums prednizons vai prednizolons ir jālieto katru dienu.
 - Jūsu lietotais prednizona vai prednizolona daudzums var būt jāmaina medicīniski neatliekamā situācijā. Ārsts Jums pateiks, vai Jums ir jāmaina lietotais prednizona vai prednizolona daudzums. Nepārtrauciet prednizona vai prednizolona lietošanu, izņemot gadījumus, kad lietošanu pārtraukt ir licis ārsts.

Ārsts Jums Akeega lietošanas laikā var parakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Akeega vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var būt paaugstināts blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Akeega

Ja esat aizmirsis lietot Akeega, prednizonu vai prednizolonu, lietojiet parasto devu tajā pašā dienā, tiklīdz par to atceraties.

Ja esat aizmirsis lietot Akeega, prednizonu vai prednizolonu ilgāk par vienu dienu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet divkāršu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja pārtraucat lietot Akeega

Nepārtrauciet Akeega, prednizona vai prednizolona lietošanu, izņemot gadījumus, kad lietošanu pārtraukt ir licis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet Akeega lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsizplūdums vai ilgāka asiņošana nekā parasti, ja esat savainojies - šīs pazīmes var liecināt par mazu trombocītu skaitu (trombocitopēniju);
- elpas trūkums, ļoti stiprs nogurums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība - šīs pazīmes var liecināt par mazu eritrocītu skaitu (anēmiju);
- drudzis vai infekcija – mazs leukocītu skaits (neitropēnija) Jums var paaugstināt infekcijas risku. Pazīmes var būt drudzis, drebuļi, vājuma sajūta vai apjukums, klepus, sāpes vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā. Dažas infekcijas var būt nopietnas un izraisīt nāvi;
- muskuļu vājums, muskuļu raustīšanās vai sirdsklauves. Šīs pazīmes var liecināt, ka Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- mazs asins šūnu skaits, ko izraisa kaula smadzeņu funkciju traucējumi vai asins vēzis un kas sākas kaulu smadzenēs - mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML).

Nav zināms (nav iespējams noteikt) – nav ziņots pēc Akeega lietošanas, bet ir ziņots pēc Akeega sastāvdaļu nirapariba vai abiraterona acetāta lietošanas:

- alerģiska reakcija (tai skaitā smaga alerģiska reakcija, kas var apdraudēt dzīvību). Pazīmes var būt piepaccelti un niezoši izsitumi (nātrene) un pietūkums - dažreiz sejas vai mutes pietūkums (angioedēma), kas apgrūtina elpošanu, un kolapss vai samaņas zudums;

- pēkšņa asinsspiediena paaugstināšanās, kas var būt medicīniski neatliekama situācija un izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.

Citas blakusparādības

Ja Jums rodas kādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- deguna, rīkles vai elpceļu infekcija;
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija), ko novēro asins analīzēs;
- mazs noteikta veida balto asins šūnu skaits (limfopēnija), ko novēro asins analīzēs;
- augsts asinsspiediens;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- vēdera sāpes
- aizcietējums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- ļoti stiprs vājums vai nogurums;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- ķermeņa masas zudums;
- plauktu, potīšu vai pēdu pietūkums;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- karstuma sajūta vai svīšana;
- klepus;
- caureja;
- muskuļu un locītavu sāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- augsts taukvielu (triglicerīdi, holesterīns) līmenis asinīs;
- depresija;
- trauksmes sajūta;
- ātra sirdsdarbība;
- ātras sirdsdarbības, plandīšanās vai spēcīgu sitienu sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- sirds mazspēja, kas izraisa elpas trūkumu un kāju pietūkumu;
- patoloģisks sirds ritms, ieskaitot priekškambaru fibrilāciju;
- nepatīkama sajūta krūšu kurvī, ko bieži izraisa fiziskā aktivitāte;
- trombs plaušās, kas izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu;
- gremošanas traucējumi;
- vēdera uzpūšanās;
- čūliņas mutē;
- sausa mute;
- izsitumi uz ādas;
- asinis urīnā;
- paaugstināts enzīma aspartāta aminotransferāzes līmenis asinīs;
- paaugstināts enzīma alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs;
- kaulu lūzumi;
- kuņģa un zarnu infekcija;
- apjukums;
- ļoti liela miegainība un maz enerģijas;

- garšas sajūtas izmaiņas;
- deguna asiņošana;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- augsts bilirubīna līmenis asinīs;
- nieze;
- palielināta ādas jutība pret saules gaismu;
- pēkšņs, iespējams, atgriezenisks nieru bojājums;
- ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī;
- apgrūtināta domāšana, informācijas iegaumēšana vai problēmu risināšana (kognitīvs traucējums);
- smaga infekcija (sepsē).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- acu iekaisums (konjunktivīts);
- patoloģiska EKG (elektrokardiogramma), kas var liecināt par sirdsdarbības traucējumiem;
- organisma dobumu gļotādu, piemēram, deguna, mutes vai gremošanas sistēmas gļotādas, iekaisums;
- paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis asinīs;
- ādas infekcija;
- alerģiska reakcija;
- sirdslēkme;
- plaušu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- aknu iekaisums (hepatīts);
- asiņošana urīnizvadkanālā (caurulē, kas novada urīnu no urīnpūšļa);
- sāpes krūtīs.

Nav zināms (nav iespējams noteikt) – nav ziņots, lietojot Akeega, bet ir ziņots, lietojot nīrāparību vai abiraterona acetātu (Akeega sastāvdaļas):

- mazs visu veidu asins šūnu skaits (pāncitopēnija);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem kā krampji, galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms jeb PRES), kas ir medicīniski neatliekama situācija un var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību;
- virsnieru darbības traucējumi (saistīti ar sāls un ūdens līdzsvara traucējumiem), kad tiek sintezēts pārāk maz hormona, kā rezultātā var rasties tādas problēmas kā vājums, nogurums, ēstgribas zudums, slikta dūša, dehidratācija un ādas izmaiņas;
- plaušu iekaisums alerģiskas reakcijas rezultātā (alerģisks alveolīts);
- muskuļu slimība (miopātija), kas var izraisīt muskuļu vājumu, stīvumu vai spazmas;
- muskuļaudu sadalīšanās (rabdomiolīze), kas var izraisīt muskuļu krampjus vai sāpes, noguruma sajūtu un urīna iekrāsošanos tumšā krāsā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Akeega

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma (blistera folijas, iekšējā futrāļa, ārējā futrāļa un kastītes) pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Akeega satur

- Aktīvās vielas ir niraparibs un abiraterona acetāts. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.
- Citas tabletes kodola sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons, hipromeloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts. Tabletes apvalka sastāvā ir melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), nātrija laurilsulfāts, glicerīna monokaprīlkaprāts, polivinilspirts, talks un titāna dioksīds (E171) (skatīt 2. punktu "Akeega satur laktozi un nātriju").

Akeega ārējais izskats un iepakojums

Akeega apvalkotās tabletes ir dzeltenīgi oranžas līdz dzeltenīgi brūnas ovālas tabletes ar iespaidumu "N 50 A" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Katrā 28 dienu kastītē ir 56 apvalkotās tabletes divos kartona futrāļos pa 28 apvalkotām tabletēm katrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Akeega 100 mg/500 mg apvalkotās tabletes *niraparibum/abirateroni acetat*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Akeega un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Akeega lietošanas
3. Kā lietot Akeega
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Akeega
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Akeega un kādam nolūkam to lieto

Akeega satur divas aktīvās vielas: niraparibu un abiraterona acetātu, un iedarbojas divos dažādos veidos.

Akeega lieto, lai ārstētu pieaugušus vīriešus, kuriem ir prostatas vēzis un izmaiņas noteiktos gēnos un kuriem prostatas vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (ko sauc arī par metastātisku prostatas vēzi).

Niraparibs ir pretvēža zāles, ko sauc par PARP inhibitoru. PARP inhibitori bloķē enzīmu, ko sauc par poli [adenozīna difosfāta ribozes] polimerāzi (PARP). PARP palīdz šūnām atjaunot bojāto DNS. Kad PARP ir bloķēta, vēža šūnas nespēj atjaunot savu DNS, tādēļ vēža šūnas iet bojā, un tas palīdz kontrolēt vēzi.

Abiraterons organismā pārtrauc testosterona sintēzi, tādēļ var palēnināties prostatas vēža augšana.

Ja lietosiet šīs zāles, ārsts Jums nozīmēs arī citas zāles, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu. Tās nepieciešamas, lai mazinātu iespējamību, ka Jums paaugstināsies asinsspiediens, organismā būs pārāk daudz šķidruma (veidosies šķidruma aizture) vai pazemināsies ķīmiskas vielas, ko sauc par kāliju, līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Akeega lietošanas

Nelietojiet Akeega šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret niraparibu vai abiraterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kam iestājusies grūtniecība vai tā var iestāties;
- ja Jums ir smags aknu bojājums;
- kombinācijā ar Ra-223 terapiju (ko izmanto prostatas vēža ārstēšanai), jo var palielināties kaulu lūzumu un nāves risks.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas vai to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir mazs asins šūnu skaits. Pazīmes un simptomi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība, ir nogurums, drudzis vai infekcija un patoloģiski asinsizplūdumi vai asiņošana. Akeega arī var samazināt Jūsu asins šūnu skaitu. Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri nozīmēs asins analīzes;
- Jums ir paaugstināts asinsspiediens, sirds mazspēja vai zems kālija līmenis asinīs (zems kālija līmenis asinīs var paaugstināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku), ja Jums ir bijuši citi sirdsdarbības traucējumi vai asinsvadu bojājumi, ja Jums ir neritmiska vai ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, strauji palielinājusies ķermeņa masa vai arī ir pēdu, potīšu vai kāju pietūkums. Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri mērīs asinsspiedienu;
- Jums ir galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji. Tās var būt ar Akeega aktīvās vielas nīrāpariba lietošanu saistītas retas neiroloģiskas blakusparādības, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES), pazīmes;
- stiprs drudzis, nespēks un citi smagas infekcijas pazīmes un simptomi;
- Jums ir vai kādreiz ir bijuši asins recekļi plaušās vai kājās;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir zems vai augsts cukura līmenis asinīs;
- Jums ir muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Ja Jums Akeega lietošanas laikā ilgstoši ir patoloģisks asins šūnu skaits, tas var liecināt par nopietnākiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, piemēram, mielodisplastisko sindromu (MDS) vai akūtu mieloleikozi (AML). Ārsts, iespējams, vēlēšies pārbaudīt Jūsu kaulu smadzenes, lai novērtētu šo traucējumu esamību.

Pirms Akeega lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu arī par:

- Akeega iespējamo ietekmi uz kauliem;
- prednizona vai prednizolona (citu zāļu, kas Jums jālieto kopā ar Akeega) lietošanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins sastāva kontrole

Akeega var ietekmēt Jūsu aknas, tomēr Jums var nebūt nekādu aknu darbības traucējumu simptomu, tādēļ šo zāļu lietošanas laikā ārsts Jums periodiski pārbaudīs asinis, lai konstatētu iespējamu ietekmi uz aknām.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem. Ja Akeega nejauši ir norijis bērns vai pusaudzis, nekavējoties aizvediet viņu uz slimnīcu un paņemiet līdzi lietošanas instrukciju, ko parādīt neatliekamo palīdzību sniedzošajam ārstam.

Citas zāles un Akeega

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Akeega var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Akeega iedarbības veidu.

Ārstēšana ar zālēm, kas organismā pārtrauc testosterona sintēzi, var paaugstināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku. Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles:

- sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu un sotalolu);

- kuras paaugstina sirdsdarbības ritma traucējumu risku, piemēram, metadonu (lieto sāpju atvieglošanai un detoksikācijai narkomānijas gadījumā), moksifloksacīnu (antibiotiku), antipsihotiskos līdzekļus (lieto nopietnu psihisku slimību ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Akeega kopā ar uzturu

- Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar uzturu (skatīt 3. punktu, "Akeega lietošana"), jo var palielināties blakusparādību risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Akeega nav paredzēts lietot sievietēm.

- Ja šīs zāles lieto grūtniece, tās var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja sievietēm, kurām ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ir jāpieskares Akeega vai jārīkojas ar šīm zālēm, viņām ir jāuzvelk cimdi.

Kontracepcija vīriešiem, kuri lieto Akeega

- Ja stājaties dzimumattiecībās ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, izmantojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas līdzekli. Lietojiet kontracepciju ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ja Jums ir kādi jautājumi par kontracepciju, konsultējieties ar ārstu.
- Ja stājaties dzimumattiecībās ar grūtnieci, izmantojiet prezervatīvu, lai pasargātu vēl nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Akeega, Jums var būt vājums, apgrūtināta koncentrēšanās, nogurums vai reibonis. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, esiet piesardzīgs.

Akeega satur laktozi un nātriju

- Akeega satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Akeega

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ieteicamā sākumdeva ir 200 mg/1000 mg (divas tabletes) vienreiz dienā.

Akeega lietošana

- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- **Nelietojiet Akeega kopā ar uzturu.**
- Lietojiet Akeega tabletes vienā reizes devā vienreiz dienā tukšā dūšā **vismaz vienu stundu pirms vai vismaz divas stundas pēc ēšanas** (skatīt 2. punktu, "Akeega kopā ar uzturu").
- Norijiet tabletes veselas, nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni. Nelauziet, nesaspiediet un nekošļājiet tabletes. Tas nodrošinās maksimāli labu zāļu iedarbību.
- Akeega lieto kopā ar zālēm, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu.
 - Lietojiet prednizonu vai prednizolonu tieši tā, kā ārsts Jums teicis.
 - Akeega lietošanas laikā Jums prednizons vai prednizolons ir jālieto katru dienu.
 - Jūsu lietotais prednizona vai prednizolona daudzums var būt jāmaina medicīniski neatliekamā situācijā. Ārsts Jums pateiks, vai Jums ir jāmaina lietotais prednizona vai prednizolona daudzums. Nepārtrauciet prednizona vai prednizolona lietošanu, izņemot gadījumus, kad lietošanu pārtraukt ir licis ārsts.

Ārsts Jums Akeega lietošanas laikā var parakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Akeega vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var būt paaugstināts blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Akeega

Ja esat aizmirsis lietot Akeega, prednizonu vai prednizolonu, lietojiet parasto devu tajā pašā dienā, tiklīdz par to atceraties.

Ja esat aizmirsis lietot Akeega, prednizonu vai prednizolonu ilgāk par vienu dienu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet divkāršu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja pārtraucat lietot Akeega

Nepārtrauciet Akeega, prednizona vai prednizolona lietošanu, izņemot gadījumus, kad lietošanu pārtraukt ir licis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet Akeega lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsizplūdums vai ilgāka asiņošana nekā parasti, ja esat savainojies - šīs pazīmes var liecināt par mazu trombocītu skaitu (trombocitopēniju);
- elpas trūkums, ļoti stiprs nogurums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība - šīs pazīmes var liecināt par mazu eritrocītu skaitu (anēmiju);
- drudzis vai infekcija – mazs leukocītu skaits (neitropēnija) Jums var paaugstināt infekcijas risku. Pazīmes var būt drudzis, drebuļi, vājuma sajūta vai apjukums, klepus, sāpes vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā. Dažas infekcijas var būt nopietnas un izraisīt nāvi;
- muskuļu vājums, muskuļu raustīšanās vai sirdsklauves. Šīs pazīmes var liecināt, ka Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- mazs asins šūnu skaits, ko izraisa kaulu smadzeņu funkciju traucējumi vai asins vēzis un kas sākas kaulu smadzenēs - mielodisplastiskais sindroms” (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML).

Nav zināms (nav iespējams noteikt) – nav ziņots pēc Akeega lietošanas, bet ir ziņots pēc Akeega sastāvdaļu nirapariba vai abiraterona acetāta lietošanas:

- alerģiska reakcija (tai skaitā smaga alerģiska reakcija, kas var apdraudēt dzīvību). Pazīmes var būt piepaccelti un niezoši izsitumi (nātrene) un pietūkums - dažreiz sejas vai mutes pietūkums (angioedēma), kas apgrūtina elpošanu, un kolapss vai samaņas zudums;

- pēkšņa asinsspiediena paaugstināšanās, kas var būt medicīniski neatliekama situācija un izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.

Citas blakusparādības

Ja Jums rodas kādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- deguna, rīkles vai elpceļu infekcija;
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija), ko novēro asins analīzēs;
- mazs noteikta veida balto asins šūnu skaits (limfopēnija), ko novēro asins analīzēs;
- augsts asinsspiediens;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- vēdera sāpes;
- aizcietējums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- ļoti stiprs vājums vai nogurums;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- ķermeņa masas zudums;
- plauktu, potīšu vai pēdu pietūkums;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- karstuma sajūta vai svīšana;
- klepus;
- caureja;
- muskuļu un locītavu sāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- augsts taukvielu (triglicerīdi, holesterīns) līmenis asinīs;
- depresija;
- trauksmes sajūta;
- ātra sirdsdarbība;
- ātras sirdsdarbības, plandīšanās vai spēcīgu sitienu sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- sirds mazspēja, kas izraisa elpas trūkumu un kāju pietūkumu;
- patoloģisks sirds ritms, ieskaitot priekškambaru fibrilāciju;
- nepatīkama sajūta krūšu kurvī, ko bieži izraisa fiziskā aktivitāte;
- trombs plaušās, kas izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu;
- gremošanas traucējumi;
- vēdera uzpūšanās;
- čūliņas mutē;
- sausa mute;
- izsitumi uz ādas;
- asinis urīnā;
- paaugstināts enzīma aspartāta aminotransferāzes līmenis asinīs;
- paaugstināts enzīma alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs;
- kaulu lūzumi;
- kuņģa un zarnu infekcija;
- apjukums;
- ļoti liela miegainība un maz enerģijas;

- garšas sajūtas izmaiņas;
- deguna asiņošana;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- augsts bilirubīna līmenis asinīs;
- nieze;
- palielināta ādas jutība pret saules gaismu;
- pēkšņs, iespējams, atgriezenisks nieru bojājums;
- ar sirdi nesaistītas sāpes krūtīs;
- apgrūtināta domāšana, informācijas iegaumēšana vai problēmu risināšana (kognitīvs traucējums);
- smaga infekcija (sepsē).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- acu iekaisums (konjunktivīts);
- patoloģiska EKG (elektrokardiogramma), kas var liecināt par sirdsdarbības traucējumiem;
- organisma dobumu gļotādu, piemēram, deguna, mutes vai gremošanas sistēmas gļotādas, iekaisums;
- paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis asinīs;
- ādas infekcija;
- alerģiska reakcija;
- sirdslēkme;
- plaušu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- aknu iekaisums (hepatīts);
- asiņošana urīnizvadkanālā (caurulē, kas novada urīnu no urīnpūšļa);
- sāpes krūtīs.

Nav zināms (nav iespējams noteikt) – nav ziņots, lietojot Akeega, bet ir ziņots, lietojot nīrāparību vai abiraterona acetātu (Akeega sastāvdaļas):

- mazs visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem kā krampji, galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms jeb PRES), kas ir medicīniski neatliekama situācija un var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību;
- virsnieru darbības traucējumi (saistīti ar sāls un ūdens līdzsvara traucējumiem), kad tiek sintezēts pārāk maz hormona, kā rezultātā var rasties tādas problēmas kā vājums, nogurums, ēstgribas zudums, slikta dūša, dehidratācija un ādas izmaiņas;
- plaušu iekaisums alerģiskas reakcijas rezultātā (alerģisks alveolīts);
- muskuļu slimība (miopātija), kas var izraisīt muskuļu vājumu, stīvumu vai spazmas;
- muskuļaudu sadalīšanās (rabdomiolīze), kas var izraisīt muskuļu krampjus vai sāpes, noguruma sajūtu un urīna iekrāsošanos tumšā krāsā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Akeega

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma (blistera folijas, iekšējā futrāļa, ārējā futrāļa un kastītes) pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Akeega satur

- Aktīvās vielas ir niraparibs un abiraterona acetāts. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirapariba un 500 mg abiraterona acetāta.
- Citas tabletes kodola sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons, hipromeloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts. Tabletes apvalka sastāvā ir sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), nātrija laurilsulfāts, glicerīna monokaprīlkaprāts, polivinilspirts, talks un titāna dioksīds (E171) (skatīt 2. punktu, "Akeega satur laktozi un nātriju")

Akeega ārējais izskats un iepakojums

Akeega apvalkotās tabletes ir oranžas ovālas tabletes ar iespaidumu "N 100 A" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Katrā 28 dienu kastītē ir 56 apvalkotās tabletes divos kartona futrāļos pa 28 apvalkotām tabletēm katrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>