

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat tilsvarende 446 mg abirateron.

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat tilsvarende 446 mg abirateron.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 241 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Guloransje til gulbrune, ovale, filmdrasjerte tabletter (22 mm x 11 mm), preget med "N 50 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje, ovale, filmdrasjerte tabletter (22 mm x 11 mm), preget med "N 100 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Akeega er indisert sammen med prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske), hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med niraparib og abirateronacetat pluss prednison eller prednisolon skal startes og ledes av en legespesialist med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakreft.

Før oppstart av behandling med Akeega må positiv BRCA-status fastslås ved bruk av en validert analysemetode (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalte startdosen av Akeega er 200 mg/1 000 mg (to 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat tabletter), som én daglig dose til omtrent samme tid hver dag (se "Administrasjonsmåte" nedenfor). Tablettene på 50 mg/500 mg er tilgjengelige for dosereduksjon.

Medisinsk kastrasjon med et gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal fortsette under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Dosering av prednison eller prednisolon

Akeega brukes sammen med 10 mg prednison eller prednisolon daglig.

Behandlingsvarighet

Pasienter skal behandles frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Dersom en dose av enten Akeega, prednison eller prednisolon glemmes, skal den tas så snart som mulig samme dag, og vanlig doseringsplan gjenopptas neste dag. Det må ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Dosejustering ved bivirkninger

Ikke-hematologiske bivirkninger

Hos pasienter som får ikke-hematologiske bivirkninger av grad ≥ 3 , skal behandlingen avbrytes og relevant medisinsk behandling iverksettes (se pkt. 4.4). Behandling med Akeega skal ikke gjenopptas før symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller baseline.

Hematologiske bivirkninger

Hos pasienter som får hematologisk toksisitet som er \geq grad 3 eller intolerabel, skal dosering med Akeega avbrytes i stedet for å seponeres, og støttebehandling overveies. Akeega skal seponeres permanent dersom hematologisk toksisitet ikke er redusert til et akseptabelt nivå innen 28 dager etter doseavbruddsperioden.

Anbefalingene for dosejustering ved trombocytopeni og nøytropeni er listet opp i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalinger for dosejustering ved trombocytopeni og nøytropeni

| | |
|--------------------------------|--|
| Grad 1 | Ingen endring, vurder ukentlig monitorering. |
| Grad 2 | Minst ukentlig monitorering og vurder å avbryte Akeega til restituering til grad 1 eller baseline. ¹ Gjenoppta Akeega med anbefaling om ukentlig monitorering i 28 dager etter gjenopptatt dosering. |
| Grad ≥ 3 | <p>Avbryt Akeega og monitorer minst ukentlig til trombocytter og nøytrofiler er restituert til grad 1 eller baseline.¹ Gjenoppta Akeega eller, hvis ønskelig, bruk to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg).</p> <p>Ukentlig monitorering av antall blodceller er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt dosering eller oppstart med dose med lav styrke (to tabletter av 50 mg/500 mg). Ved oppstart med dose med lav styrke, se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon.</p> |
| Andre forekomst \geq grad 3 | <p>Avbryt Akeega og monitorer minst ukentlig til trombocytter og/eller nøytrofiler er restituert til grad 1. Videre behandling skal gjenopptas med to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg).</p> <p>Ukentlig monitorering er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt behandling med Akeega av lav styrke. Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter av 50 mg/500 mg), se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon.</p> <p>Dersom pasienten allerede fikk Akeega tablett av lav styrke (50 mg/500 mg), vurder å seponere behandlingen.</p> |
| Tredje forekomst \geq grad 3 | Seponer behandlingen permanent. |

¹ Under behandlingsavbrudd med Akeega kan behandling med abirateronacetat og prednison eller prednisolon vurderes av legen og gis for å opprettholde daglig dose av abirateronacetat (se preparatomtale for abirateronacetat).

Videre dosering med Akeega skal ikke gjenopptas før toksisitet grunnet trombocytopeni og nøytropeni er redusert til grad 1 eller baseline. Behandling kan gjenopptas med en lavere styrke av Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletter). For de hyppigst observerte bivirkningene, se pkt. 4.8.

Ved anemi av grad ≥ 3 skal Akeega avbrytes og støttebehandling gis til restituering til grad ≤ 2 . Dosereduksjon (to 50 mg/500 mg tabletter) bør vurderes dersom anemi vedvarer basert på klinisk vurdering. Anbefalingene for dosejustering ved anemi er listet opp i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalinger for dosejustering ved anemi

| | |
|--------------------------------|--|
| Grad 1 | Ingen endring, vurder ukentlig monitorering. |
| Grad 2 | Minst ukentlig monitorering i 28 dager dersom anemi ved baseline var grad ≤ 1 . |
| Grad ≥ 3 | Avbryt Akeega ¹ og gi støttebehandling med monitorering minst ukentlig til restituering til grad ≤ 2 . Dosereduksjon [to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg)] bør vurderes dersom anemi vedvarer basert på klinisk vurdering. Ved oppstart med dose med lav styrke , se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon. |
| Andre forekomst \geq grad 3 | Avbryt Akeega, gi støttebehandling og monitorer minst ukentlig til restituering til grad ≤ 2 . Videre behandling skal gjenopptas med to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg) . Ukentlig monitorering er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt behandling med Akeega av lav styrke . Ved oppstart med dose med lav styrke , se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon. Dersom pasienten allerede fikk Akeega tablett av lav styrke (50 mg/500 mg) , vurder å seponere behandlingen. |
| Tredje forekomst \geq grad 3 | Vurder å seponere behandlingen med Akeega basert på klinisk vurdering. |

¹ Under behandlingsavbrudd med Akeega kan behandling med abirateronacetat og prednison eller prednisolon vurderes av legen og gis for å opprettholde daglig dose av abirateronacetat (se preparatomtale for abirateronacetat).

Levertoksisitet

Hos pasienter som får levertoksisitet av grad ≥ 3 (alaninaminotransferase [ALAT]-økning eller aspartataminotransferase [ASAT]-økning over fem ganger øvre normalgrense [ULN]), skal behandling med Akeega avbrytes og leverfunksjonen monitoreres nøye (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan gjenopptas først etter at leverfunksjonsprøvene har returnert til pasientens baseline, og med et redusert dosenivå på én Akeega-tablett av vanlig styrke (tilsvarende 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat). Hos pasienter hvor behandling gjenopptas skal serumtransaminaser monitoreres minst hver andre uke i tre måneder og deretter månedlig. Dersom levertoksisitet kommer tilbake ved den reduserte dosen på 100 mg/500 mg daglig (1 tablett), skal behandling med Akeega seponeres.

Hos pasienter som får alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) mens de får Akeega, skal behandlingen seponeres permanent.

Akeega skal seponeres permanent hos pasienter som får en samtidig økning i ALAT over $3 \times$ ULN og totalbilirubin over $2 \times$ ULN, i fravær av galleveisobstruksjon eller andre årsaker til samtidig økning (se pkt. 4.4).

Anbefalt monitorering

Komplett blodtelling skal foretas før oppstart av behandling, ukentlig den første måneden, annenhver uke de neste to månedene, etterfulgt av månedlig monitorering det første året og deretter annenhver

måned i resten av behandlingsperioden for å monitorere for klinisk signifikante endringer i hematologiske parametre (se pkt. 4.4).

Serumaminotransferaser og totalbilirubin skal måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen, deretter månedlig det første året og annenhver måned i resten av behandlingsperioden. Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas. Serumkalium skal måles månedlig det første året og deretter annenhver måned i resten av behandlingsperioden (se pkt. 4.4).

Blodtrykksmåling skal foretas ukentlig de første to månedene, deretter månedlig det første året og annenhver måned i resten av behandlingsperioden.

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som får hypokalemi under behandling med Akeega, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med underliggende mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Det er ingen tilgjengelige data om klinisk sikkerhet og effekt ved gjentatte doser av Akeega administrert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Ingen dosejustering kan forutsettes. Bruk av Akeega skal vurderes nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart bør oppveie mulig risiko (se pkt. 4.4 og 5.2). Akeega er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, men nøye monitorering av sikkerhetsrelaterte hendelser skal foretas ved moderat nedsatt nyrefunksjon på grunn av mulig økt eksponering av niraparib. Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Akeega hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som gjennomgår hemodialyse. Akeega skal kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon dersom nytten oppveier mulig risiko, og pasienten skal overvåkes nøye for nyrefunksjon og bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Akeega i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Akeega er til oral bruk.

Tablettene må tas som en enkeltdose, én gang daglig. Akeega skal tas på tom mage, minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid (se pkt. 5.2). For optimal absorpsjon må Akeega tabletter svelges hele med vann. Tablettene må ikke deles, knuses eller tygges.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Kvinner som er eller kan bli gravide skal bruke hansker ved håndtering av tablettene (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].

Akeega pluss prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223-behandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi og nøytropeni) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Akeega (se pkt. 4.2).

Komplett blodtelling ukentlig den første måneden, annenhver uke de neste to månedene, etterfulgt av månedlig monitorering det første året og deretter annenhver måned i resten av behandlingsperioden er anbefalt for å monitorere for klinisk signifikante endringer i hematologiske parametre under behandling (se pkt. 4.2).

Basert på individuelle laboratorieverdier kan ukentlig monitorering den andre måneden være nødvendig.

Dersom en pasient får alvorlig vedvarende hematologisk toksisitet, inkludert pancytopeni som ikke opphører innen 28 dager etter doseringsavbrudd, skal Akeega seponeres.

På grunn av risikoen for trombocytopeni skal andre legemidler som reduserer trombocytallet brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker Akeega (se pkt. 4.8).

Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd på grunn av hematologiske bivirkninger, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Akeega kan forårsake hypertensjon, og underliggende hypertensjon skal være tilstrekkelig kontrollert før oppstart av behandling med Akeega. Blodtrykk skal måles minst ukentlig i to måneder, etterfulgt av månedlig det første året og deretter annenhver måned under behandling med Akeega.

Hypokalemi, væskeretensjon og kardiovaskulære bivirkninger grunnet mineralokortikoidoverskudd

Akeega kan forårsake hypokalemi og væskeretensjon (se pkt. 4.8) på grunn av økt mineralokortikoidnivå som følge av CYP17-hemming (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av et kortikosteroid undertrykker adrenokortikotrop hormon (ACTH), noe som medfører redusert insidens og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. de med hjertesvikt, alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig myokardinfarkt eller ventrikelarytmi og de med alvorlig nedsatt nyrefunksjon). QT-forlengelse har blitt observert hos pasienter som får hypokalemi i forbindelse med behandling med Akeega. Hypokalemi og væskeretensjon skal korrigeres og kontrolleres.

Før behandling av pasienter med signifikant risiko for kongestiv hjertesvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt eller hjertehendelser som iskemisk hjertesykdom), skal hjertesvikten behandles og hjertefunksjonen optimaliseres. Væskeretensjon (vektøkning, perifert ødem) og andre tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt skal monitoreres annenhver uke i tre måneder, deretter månedlig og avvik korrigeres. Akeega skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en anamnese med kardiovaskulær sykdom.

Behandling av hjerterisikofaktorer (inkludert hypertensjon, dyslipidemi og diabetes) skal optimaliseres hos pasienter som får Akeega, og disse pasientene skal monitoreres for tegn og symptomer på hjertesykdom.

Abirateronacetat, en komponent i Akeega, øker mineralokortikoidnivået og innebærer en risiko for kardiovaskulære hendelser. Mineralokortikoidoverskudd kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon. Tidligere eksponering for androgensuppressiv behandling (ADT) samt høy alder er ytterligere risikofaktorer for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. MAGNITUDE-studien

ekskluderte pasienter med klinisk signifikant hjertesykdom påvist som myokardinfarkt, arterielle eller venøse trombotiske hendelser de siste seks månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse II til IV hjertesvikt eller målinger av hjerteejeksjonsfraksjon $< 50\%$. Pasienter med en anamnese med hjertesvikt skal optimaliseres klinisk, og relevant behandling av symptomer skal iverksettes. Ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon, skal seponering av Akeega vurderes.

Infeksjoner

I MAGNITUDE forekom alvorlige infeksjoner, inkludert covid-19-infeksjon med fatalt utfall, hyppigere hos pasienter behandlet med Akeega. Pasienter skal monitoreres for tegn og symptomer på infeksjon. Alvorlige infeksjoner kan oppstå i fravær av nøytropeni og/eller leukopeni.

Lungeembolisme (LE)

I MAGNITUDE ble tilfeller av LE rapportert hos pasienter behandlet med Akeega med høyere frekvens sammenlignet med kontrollpersoner. Pasienter med en anamnese med LE eller venøs trombose kan ha økt risiko for nye forekomster. Pasienter skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på LE. Dersom kliniske tegn på LE oppstår, skal pasienten evalueres umiddelbart, etterfulgt av relevant behandling.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk sykdom som kan ha symptomer som utvikles raskt, inkludert krampeanfall, hodepine, endret psykisk tilstand, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten hypertensjon. Diagnosen PRES må bekreftes ved hjerneskaning, fortrinnsvis magnetisk resonans (MR)-undersøkelse.

Det har vært rapporter om PRES hos pasienter som fikk 300 mg niraparib (en komponent i Akeega) som monoterapi i ovariekreftpopulasjonen. I MAGNITUDE-studien, blant prostatakreftpasienter behandlet med 200 mg niraparib, ble ingen PRES-tilfeller rapportert.

Ved PRES skal behandling med Akeega seponeres permanent og relevant medisinsk behandling iverksettes.

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Levertoksisitet har blitt kjent som en viktig identifisert risiko ved abirateronacetat, en komponent i Akeega. Mekanismen for abirateronacetats levertoksisitet er ikke helt kjent. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (NCI-klassifisering) og pasienter med Child-Turcotte-Pugh klasse B eller C ble ekskludert fra kombinasjonsstudier med Akeega.

I MAGNITUDE-studien og alle kliniske kombinasjonsstudier ble risikoen for levertoksisitet redusert ved eksklusjon av pasienter med hepatitt eller signifikante leverfunksjonsforstyrrelser (serumnivå av totalbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ eller direkte bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$ og ASAT eller ALAT $> 3 \times \text{ULN}$) ved baseline.

Uttalte økninger i leverenzymmer som medførte behandlingsavbrudd eller seponering forekom i kliniske studier, selv om dette var mindre vanlig (se pkt. 4.8). Serumnivå av aminotransferaser og totalbilirubin skal måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen og deretter månedlig. Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas. Dersom kliniske symptomer eller tegn på levertoksisitet oppstår, skal serumnivå av transaminaser måles umiddelbart. Økninger i aminotransferaser hos pasienter som behandles med Akeega skal umiddelbart håndteres ved behandlingsavbrudd. Dersom ALAT eller ASAT på noe som helst tidspunkt øker over 5 ganger ULN, skal behandling med Akeega avbrytes og leverfunksjonen monitoreres nøye. Behandlingen kan gjenopptas først etter at leverfunksjonsprøvene har returnert til pasientens baseline, og med et redusert dosenivå (se pkt. 4.2).

Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter med økninger i ALAT eller ASAT $> 20 \times \text{ULN}$. Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som får en samtidig økning i

ALAT > 3 × ULN og totalbilirubin > 2 × ULN, i fravær av galleveisobstruksjon eller andre årsaker til samtidig økning.

Hos pasienter som får alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) på noe som helst tidspunkt under behandlingen, skal behandling med Akeega seponeres permanent.

Pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt ble ekskludert fra kliniske studier, og det er derfor ingen data som støtter bruk av Akeega i denne populasjonen.

Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller ASAT eller totalbilirubin > 1,5-3 × ULN) har blitt vist å øke den systemiske eksponeringen av abirateron og niraparib (se pkt. 5.2). Det er ingen tilgjengelige data om klinisk sikkerhet og effekt ved gjentatte doser av Akeega administrert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av Akeega skal vurderes nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart skal oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Akeega skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hypoglykemi

Tilfeller av hypoglykemi har blitt rapportert når abirateronacetat (en komponent i Akeega) pluss prednison eller prednisolon ble gitt til pasienter med underliggende diabetes som fikk pioglitazon eller repaglinid (metaboliseres av CYP2C8) (se pkt. 4.5). Blodsukkeret skal derfor monitoreres hos pasienter med diabetes.

Myelodysplastisk syndrom / akutt myelogen leukemi (MDS/AML)

MDS/AML, inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt rapportert i ovariekreftstudier hos pasienter som fikk 300 mg niraparib (en komponent i Akeega).

Ingen tilfeller av MDS/AML har blitt observert hos pasienter behandlet med 200 mg niraparib og 1 000 mg abirateronacetat pluss prednison eller prednisolon.

Ved mistanke om MDS/AML eller langvarig hematologisk toksisitet som ikke har opphørt etter behandlingsavbrudd eller dosereduksjon, skal pasienten henvises til hematolog for videre utredning. Dersom MDS og/eller AML bekreftes, skal behandling med Akeega seponeres permanent, og pasienten skal få relevant behandling.

Seponering av kortikosteroider og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og monitorering for binyresvikt skal foretas hos pasienter hvor prednison eller prednisolon seponeres. Dersom behandling med Akeega fortsettes etter seponering av kortikosteroider, skal pasienten monitoreres for symptomer på mineralokortikoidoverskudd (se informasjon ovenfor).

Hos pasienter som får prednison eller prednisolon og utsettes for uvanlig stress, kan en økt dose av kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjonen.

Bentetthet

Redusert bentetthet kan oppstå hos menn med metastaserende avansert prostatakrefte. Bruk av abirateronacetat (en komponent i Akeega) i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten.

Økt risiko for frakturer og mortalitet i kombinasjon med Radium (Ra) 223-diklorid

Behandling med Akeega pluss prednison eller prednisolon i kombinasjon med Ra-223-behandling er kontraindisert (se pkt. 4.3) på grunn av økt risiko for frakturer og en tendens til økt mortalitet hos prostatakreftepasienter med ingen eller milde symptomer, observert i kliniske studier med abirateronacetat, en komponent i Akeega.

Det anbefales at påfølgende behandling med Ra-223 ikke startes før minst fem dager etter siste dose med Akeega i kombinasjon med prednison eller prednisolon.

Hyperglykemi

Bruk av glukokortikoider kan øke hyperglykemi, og blodsukkeret skal derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes.

Effekter på skjelettmuskulatur

Tilfeller av myopati og rabdomyolyse har ikke blitt sett hos pasienter behandlet med Akeega. I monoterapistudier av abirateronacetat (en komponent i Akeega) oppsto de fleste tilfellene de første seks behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av abirateronacetat. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler forbundet med myopati/rabdomyolyse.

Interaksjoner med andre legemidler

Sterke CYP3A4-indusere skal unngås under behandling, med mindre det ikke foreligger terapeutiske alternativer, på grunn av risiko for redusert eksponering av abirateron (se pkt. 4.5).

Laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen kliniske studier som evaluerer legemiddelinteraksjoner har blitt utført med Akeega. Interaksjoner som har blitt identifisert i studier med enkeltkomponentene i Akeega (niraparib eller abirateronacetat) indikerer interaksjonene som kan oppstå med Akeega.

Effekter av andre legemidler på niraparib eller abirateronacetat

CYP3A4-indusere og -hemmere

Abirateron er et CYP3A4-substrat. I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner forbehandlet med den sterke CYP3A4-induseren rifampicin 600 mg daglig i seks dager, etterfulgt av en enkeltdose abirateronacetat 1 000 mg, ble gjennomsnittlig AUC_{∞} for abirateron i plasma redusert med 55 %. Sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås under behandling med Akeega, med mindre det ikke foreligger behandlingsalternativer (se pkt. 4.4).

I en separat klinisk studie hos friske forsøkspersoner, hadde samtidig administrering av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron.

Effekter av niraparib eller abirateronacetat på andre legemidler

CYP2D6-substrater

Abirateron er en CYP2D6-hemmer. I en klinisk studie for å fastslå effekter av abirateronacetat pluss prednison (AAP) på en enkeltdose av CYP2D6-substratet deksametorfan, ble systemisk eksponering (AUC) av deksametorfan økt ca. 2,9 ganger. AUC_{24} for deksametorfan, den aktive metabolitten til deksametorfan, økte ca. 33 %. Dosereduksjon av legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres av CYP2D6 skal vurderes. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksykodon og tramadol.

CYP2C8-substrater

Abirateron er en CYP2C8-hemmer. I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon, et CYP2C8-substrat, med 46 % og AUC falt med 10 % for både M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1 000 mg abirateronacetat. Pasienter skal monitoreres for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med

et smalt terapeutisk vindu, dersom det brukes samtidig med Akeega, på grunn av abirateronacetat komponenten. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2C8 er pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

Farmakodynamiske interaksjoner

Bruk av Akeega sammen med vaksiner eller immunsuppressiva har ikke blitt undersøkt.

Data for niraparib, i kombinasjon med cytotoksiske legemidler, er begrensede. Forsiktighet skal utvises dersom Akeega brukes i kombinasjon med levende eller levende svekkede vaksiner, immunsuppressiva eller andre cytotoksiske legemidler.

Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet

Da androgensuppressiv behandling kan forlenge QT-intervallet, anbefales forsiktighet ved bruk av Akeega sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, slik som antiarytmika i klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika.

Bruk sammen med spironolakton

Spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke nivået av prostataspesifikt antigen (PSA).
Bruk sammen med Akeega er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om virkestoffene i Akeega eller deres metabolitter finnes i spermie.

Under behandling og i fire måneder etter siste dose av Akeega:

- Bruk av kondom er nødvendig dersom pasienten har seksuell omgang med en gravid kvinne.
- Dersom pasienten har sex med en kvinne som kan bli gravid, er det nødvendig å bruke kondom sammen med annen sikker prevensjon.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Akeega skal ikke brukes hos kvinner (se pkt. 4.3).

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Akeega hos gravide kvinner. Akeega har potensial til å forårsake fosterskade basert på virkningsmekanismen til begge komponentene og funn fra dyrestudier med abirateronacetat. Ingen dyrestudier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført med niraparib (se pkt. 5.3).

Amming

Akeega skal ikke brukes hos kvinner.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på fertilitet for Akeega. I dyrestudier ble fertilitet hos hanndyr redusert med niraparib eller abirateronacetat, men disse effektene var reversible etter seponering av behandling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Akeega har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som bruker Akeega kan oppleve asteni, fatigue, svimmelhet eller konsentrasjonsvansker. Pasienter skal utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Samlet sikkerhetsprofil for Akeega er basert på data fra en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, MAGNITUDE kohort 1 (N = 212). De hyppigst observerte bivirkningene uavhengig av grad som forekom hos > 10 % i armen med niraparib pluss AAP var anemi (50,0 %), hypertensjon (33,0 %), forstoppelse (33,0 %), fatigue (29,7 %), kvalme (24,5 %), trombocytopeni (23,1 %), dyspné (17,9 %), ryggsmerte (17,0 %), redusert appetitt (15,6 %), nøytropeni (15,1 %), artralgi (15,1 %), oppkast (14,6 %), hypokalemi (13,7 %), svimmelhet (12,7%), insomni (11,3 %), hyperglykemi (11,8 %) og urinveisinfeksjon (10,4 %). De hyppigst observerte bivirkningene av grad 3-4 var anemi (30,2 %), hypertensjon (15,6 %), trombocytopeni (7,5 %), nøytropeni (6,6 %) og økt alkalisk fosfatase i blod (5,7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger identifisert i kliniske studier

| Organklasser | Frekvens | Bivirkning |
|--|----------------|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | svært vanlige | urinveisinfeksjon |
| | vanlige | pneumoni, bronkitt, nasofaryngitt |
| | mindre vanlige | urosepsis, konjunktivitt |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | svært vanlige | anemi, trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni |
| | vanlige | lymfopeni |
| | ikke kjent | pancytopeni ⁷ |
| Forstyrrelser i immunsystemet | ikke kjent | overfølsomhet (inkludert anafylaksi) ⁷ |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | svært vanlige | redusert appetitt, hypokalemi |
| | vanlige | hypertriglyseridemi |
| Psykiatriske lidelser | svært vanlige | insomni |
| | vanlige | depresjon, angst |
| | mindre vanlige | forvirringstilstand, kognitiv svikt ⁸ |
| Nevrologiske sykdommer | svært vanlige | svimmelhet |
| | vanlige | hodepine |
| | mindre vanlige | dysgeusi |
| | ikke kjent | posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) ⁷ |
| Hjertesykdommer | vanlige | takykardi, palpitasjon, atrieflimmer, hjertesvikt ¹ , myokardinfarkt |
| | mindre vanlige | angina pectoris ² , QT-forlengelse |
| Karsykdommer | svært vanlige | hypertensjon |
| | ikke kjent | hypertensiv krise ⁷ |
| Endokrine sykdommer | ikke kjent | binyresvikt ⁹ |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | svært vanlige | dyspné |
| | vanlige | hoste, lungeemboli, pneumonitt |
| | mindre vanlige | epistakse |
| | ikke kjent | allergisk alveolitt ⁹ |
| Gastrointestinale sykdommer | svært vanlige | forstoppelse, kvalme, oppkast |
| | vanlige | abdominalsmerte ³ , dyspepsi, diaré, abdominal distensjon, stomatitt, munntørrehet |
| | mindre vanlige | mukosainflammasjon |
| Sykdommer i lever og galleveier | vanlige | hepatitt ⁴ |
| | mindre vanlige | akutt leversvikt |
| Hud- og underhudssykdommer | vanlige | utslett ⁵ |

| | | |
|--|----------------|--|
| | mindre vanlige | fotosensitivitet |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | svært vanlige | ryggsmerte, artralgi |
| | vanlige | myalgi |
| | ikke kjent | myopati ⁹ , rabdomyolyse ⁹ |
| Sykdommer i nyre og urinveier | vanlige | hematuri |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | svært vanlige | fatigue, asteni |
| | vanlige | perifert ødem |
| Undersøkelser | svært vanlige | økt alkalisk fosfatase i blod, vektreduksjon |
| | vanlige | økt kreatinin i blod, økt ASAT, økt ALAT |
| | mindre vanlige | økt gammaglutamyltransferase |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | svært vanlige | frakturer ⁶ |

¹ Inkluderer kongestiv hjertesvikt, cor pulmonale, venstre ventrikkeldysfunksjon

² Inkluderer koronararteriesykdom, akutt koronarsyndrom

³ Inkluderer smerte i øvre abdomen

⁴ Inkluderer akutt, fulminant hepatitt, levercytolyse, levertoksisitet

⁵ Inkluderer utslett, erytem, dermatitt, makulopapuløst utslett, kløende utslett

⁶ Inkluderer osteoporose og osteoporoserelaterte frakturer

⁷ Ikke observert med Akeega. Rapportert etter markedsføring ved niraparib monoterapi

⁸ Ikke observert med Akeega. Rapportert ved niraparib monoterapi

⁹ Ikke observert med Akeega. Rapportert etter markedsføring ved abirateron monoterapi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologisk toksisitet

Hematologisk toksisitet (anemi, trombocytopeni og nøyтроpeni), inkludert laboratoriefunn, er de hyppigste bivirkningene relatert til niraparib (en komponent i Akeega). Disse bivirkningene oppsto vanligvis de første to behandlingsmånedene med synkende insidens over tid.

I MAGNITUDE-studien og andre Akeega-studier var følgende hematologiske parametre inklusjonskriterier: absolutt nøyтроfittall (ANC) $\geq 1\ 500$ celler/mikroliter, trombocytter $\geq 100\ 000$ celler/mikroliter og hemoglobin ≥ 9 g/dl. Hematologiske bivirkninger ble håndtert ved laboratoriemonitorering og dosejusteringer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Anemi

Anemi var den hyppigste bivirkningen (50,0 %) og vanligst observerte hendelsen av grad 3-4 (30,2 %) i MAGNITUDE-studien. Anemi oppsto tidlig i behandlingsforløpet (median tid til forekomst 59 dager). I MAGNITUDE-studien forekom doseringsavbrudd hos 22,6 % og dosereduksjon hos 13,7 % av pasientene. Tjuesyv prosent av pasientene fikk minst én anemirelatert transfusjon. Anemi forårsaket seponering hos et relativt lite antall pasienter (2,4 %).

Trombocytopeni

I MAGNITUDE-studien rapporterte 23,1 % av behandlede pasienter trombocytopeni, og 7,5 % av pasientene fikk trombocytopeni av grad 3-4. Median tid fra første dose til første forekomst var 56 dager. I MAGNITUDE-studien ble trombocytopeni håndtert ved dosejustering (avbrudd hos 10,8 % og reduksjon hos 2,8 %) og trombocyttransfusjon (2,4 %) ved behov (se pkt. 4.2). Seponering forekom hos 0,5 % av pasientene. I MAGNITUDE-studien fikk 1,4 % av pasientene en blødningshendelse som ikke var livstruende.

Nøyтроpeni

I MAGNITUDE-studien fikk 15,1 % av pasientene nøyтроpeni, og nøyтроpeni av grad 3-4 ble rapportert hos 6,6 % av pasientene. Median tid fra første dose til første rapport om nøyтроpeni var 54 dager. Nøyтроpeni medførte behandlingsavbrudd hos 6,6 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,4 %. Det var ingen behandlingsseponering grunnet nøyтроpeni. I MAGNITUDE-studien hadde 0,9 % av pasientene en samtidig infeksjon.

Hypertensjon

Hypertensjon er en bivirkning av begge komponentene i Akeega, og pasienter med ukontrollert hypertensjon (vedvarende systolisk blodtrykk [BT] ≥ 160 mmHg eller diastolisk BT ≥ 100 mmHg) ble ekskludert i alle kombinasjonsstudier. Hypertensjon ble rapportert hos 33 % av pasientene, hvorav 15,6 % hadde grad ≥ 3 . Median tid til forekomst av hypertensjon var 60,5 dager. Hypertensjon ble behandlet med legemidler.

Pasientenes blodtrykk skulle være under kontroll før oppstart av behandling med Akeega, og blodtrykket skulle monitoreres under behandlingen (se pkt. 4.4).

Hjertehendelser

I MAGNITUDE-studien var insidensen av hjertesykdom (alle grader) som behandlingsrelatert bivirkning lik i de to armene, unntatt for arytmi-kategorien, hvor bivirkninger ble observert hos 13,7 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 7,6 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP (se pkt. 4.4). Høyere frekvens av arytmi skyldtes i stor grad lavgradige hendelser med palpitasjon, takykardi og atriearytmi.

Median tid til forekomst av arytmi-hendelser var 105 dager i armen med niraparib pluss AAP og 262 dager i armen med placebo pluss AAP. Arytmi-hendelser opphørte hos 62 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 63 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP.

Insidensen av hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt var 2,4 % i armen med niraparib pluss AAP og 1,9 % i armen med placebo pluss AAP. Median tid til forekomst av hjertesvikt som bivirkning av spesiell interesse (AESI) var 206 dager i armen med niraparib pluss AAP og 83 dager i armen med placebo pluss AAP. Hjertesvikthendelser opphørte hos 20 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 25 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP.

Gruppebetegnelsen iskemisk hjertesykdom (inkludert de foretrukne betegnelse angina pectoris, akutt myokardinfarkt, akutt koronarsyndrom, ustabil angina og koronararteriesklerose) forekom hos 4,2 % i armen med niraparib pluss AAP og 4,3 % i armen med placebo pluss AAP. Median tid til forekomst av iskemisk hjertesykdom som AESI var 538 dager i armen med niraparib pluss AAP og 257 dager i armen med placebo pluss AAP. Hendelser med iskemisk hjertesykdom opphørte hos 78 % av pasientene i begge armer.

Levertoksisitet

Totalinsidensen av levertoksisitet i MAGNITUDE-studien var lik i armene med niraparib pluss AAP (12,7 %) og placebo pluss AAP (12,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4). De fleste av disse hendelsene var lavgradige aminotransferaseøkninger. Hendelser av grad 3 forekom hos 1,4 % av pasientene og en hendelse av grad 4 forekom hos kun én pasient (0,5 %). Insidensen av alvorlige bivirkninger var også 0,9 %. Median tid til forekomst av levertoksisitet i MAGNITUDE-studien var 34 dager. Levertoksisitet ble håndtert ved doseringsavbrudd hos 0,9 % og dosereduksjon hos 0,5 % av pasientene. I MAGNITUDE-studien seponerte 0,5 % av pasientene behandling på grunn av levertoksisitet.

Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført med Akeega hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling ved eventuell overdosering av Akeega. Ved en eventuell overdosering skal leger iverksette generelle støttetiltak og behandle pasienten symptomatisk, inkludert

monitorering for arytmi, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen skal også overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX

Virkningsmekanisme

Akeega er en kombinasjon av niraparib, en hemmer av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP), og abirateronacetat (et prodrug for abirateron), en CYP17-hemmer rettet mot to onkogene forbindelser hos pasienter med mCRPC og HRR-genmutasjoner.

Niraparib

Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som medvirker ved DNA-reparasjon. *In vitro*-studier har vist at niraparibindusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARP-enzymaktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser, som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

Abirateronacetat

Abirateronacetat omdannes *in vivo* til abirateron, en androgenbiosyntesehemmer. Spesifikt hemmer abirateron selektivt enzymet 17 α -hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzymet uttrykkes i, og er nødvendig for, androgenbiosyntese i testikkel-, binyre- og prostatakjønnetvev. CYP17 katalyserer omdannelse av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstenedion, ved 17 α -hydroksylering og spaltning av C17,20-bindingen. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene (se pkt. 4.4).

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivåer. Androgensuppressiv behandling, slik som behandling med luteiniserende hormon-frisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjon i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjon i binyrene eller i tumor. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til ikke detekterbare nivåer (ved bruk av kommersielle analyser) når det gis sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamiske effekter

Abirateronacetat

Abirateron reduserer serumtestosteron og andre androgener til nivåer under de som oppnås ved bruk av LHRH-analoger alene eller ved orkiektomi. Dette skyldes den selektive hemmingen av CYP17-enzymet som er nødvendig for androgenbiosyntese.

Klinisk effekt og sikkerhet

Førstelinjebehandling av mCRPC-pasienter med BRCA 1/2-mutasjoner

Effekten av Akeega ble fastslått i en randomisert, placebokontrollert, multisenter, klinisk fase 3-studie av pasienter med mCRPC, MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

MAGNITUDE var en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenterstudie som evaluerte behandling med kombinasjonen av niraparib (200 mg) og abirateronacetat (1 000 mg) pluss prednison (10 mg) daglig mot AAP standardbehandling. Effektdata er basert på kohort 1 som besto av 423 pasienter med mCRPC og utvalgte HRR-genmutasjoner, som ble randomisert (1:1) til å få enten niraparib pluss AAP (N = 212) eller placebo pluss AAP (N = 211) oralt daglig. Behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

Pasienter med mCRPC som ikke hadde fått tidligere systemisk behandling ved mCRPC, unntatt i en kort periode med tidligere AAP (opptil 4 måneder) og pågående ADT, kunne inkluderes. Plasma-,

blod- og/eller tumorvevsprøver fra alle pasienter ble undersøkt med validerte nestegenerasjons sekvenseringsanalyser for å fastslå kimbane og/eller somatisk HRR-genmutasjonsstatus. Det var 225 forsøkspersoner med en BRCA 1/2-mutasjon som ble inkludert i studien (113 mottok Akeega). I tillegg ble 198 forsøkspersoner med en ikke-BRCA 1/2-mutasjon (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) inkludert i studien (99 mottok Akeega).

Det primære endepunktet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) som fastslått av blindet uavhengig sentral radiologi (BICR)-vurdering, basert på RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1,1 (bløtvevs- og vevslesjoner) og PCWG-3 (Prostate Cancer Working Group-3)-kriteriene (skjelettleasjoner). Tid til symptomatisk progresjon (TSP), tid til cytotoksisk kjemoterapi (TCC) og totaloverlevelse (OS) ble inkludert som sekundære effektendepunkter.

I HRR-populasjonen viste de primære effektresultatene, ved en median oppfølging på 18,6 måneder, statistisk signifikant bedring i BICR-vurdert rPFS med HR = 0,729 (95 % KI: 0,556; 0,956; p = 0,0217).

Tabell 4 oppsummerer demografiske og *baseline*-egenskaper hos BRCA-pasienter inkludert i kohort 1 i MAGNITUDE-studien. Median PSA ved diagnostisering var 41,07 mikrogram/liter (variasjonsbredde 01-12 080). Alle pasienter hadde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved inklusjon i studien. Alle pasienter som ikke tidligere hadde gjennomgått orkiektomi fortsatte med androgensuppressiv bakgrunnsbehandling med en GnRH-analog.

Tabell 4: Oppsummering av demografiske og *baseline*-egenskaper i MAGNITUDE-studiens kohort 1 (BRCA)

| | Total N = 225 n (%) |
|---|------------------------------------|
| Alder (år) | |
| < 65 | 76 (33,8) |
| ≥ 65-74 | 96 (42,7) |
| ≥ 75 | 53 (23,6) |
| Median | 68,0 |
| Variasjonsbredde | 43-100 |
| Etnisitet | |
| Kaukasisk | 162 (72,0) |
| Asiatisk | 38 (16,9) |
| Mørkhudet av afrikansk opphav | 3 (1,3) |
| Ukjent | 22 (9,8) |
| Stratifiseringsfaktorer | |
| Tidligere eksponering for taksanbasert kjemoterapi | 55 (24,4) |
| Tidligere eksponering for AR-rettet behandling | 11 (4,9) |
| Tidligere AAP-bruk | 59 (26,2) |
| Sykdomsparametre ved baseline | |
| Gleason-skår ≥ 8 | 155 (69,2) |
| Skjelettinvolvering | 192 (85,3) |
| Visceral sykdom (lever, lunge, binyrekjertel, annet) | 48 (21,3) |
| Metastase stadium ved første diagnose (M1) | 120 (53,3) |
| Median tid fra første diagnose til randomisering (år) | 2,26 |
| Median tid fra mCRPC til første dose (år) | 0,27 |
| BPI-SF smerteskår ved baseline (siste skår før første dose) | |
| 0 | 114 (50,7) |
| 1 til 3 | 91 (40,4) |
| > 3 | 20 (8,9) |

En statistisk signifikant bedring i BICR-vurdert rPFS ble observert i den primære analysen for BRCA-pasienter behandlet med niraparib pluss AAP, sammenlignet med BRCA-pasienter behandlet med placebo pluss AAP. De viktigste effektresultatene i BRCA-populasjonen er presentert i tabell 5. Kaplan-Meier-kurvene for BICR-vurdert rPFS i BRCA-populasjonen er vist i figur 1.

Tabell 5: Effektresultater fra BRCA-populasjonen i MAGNITUDE-studien

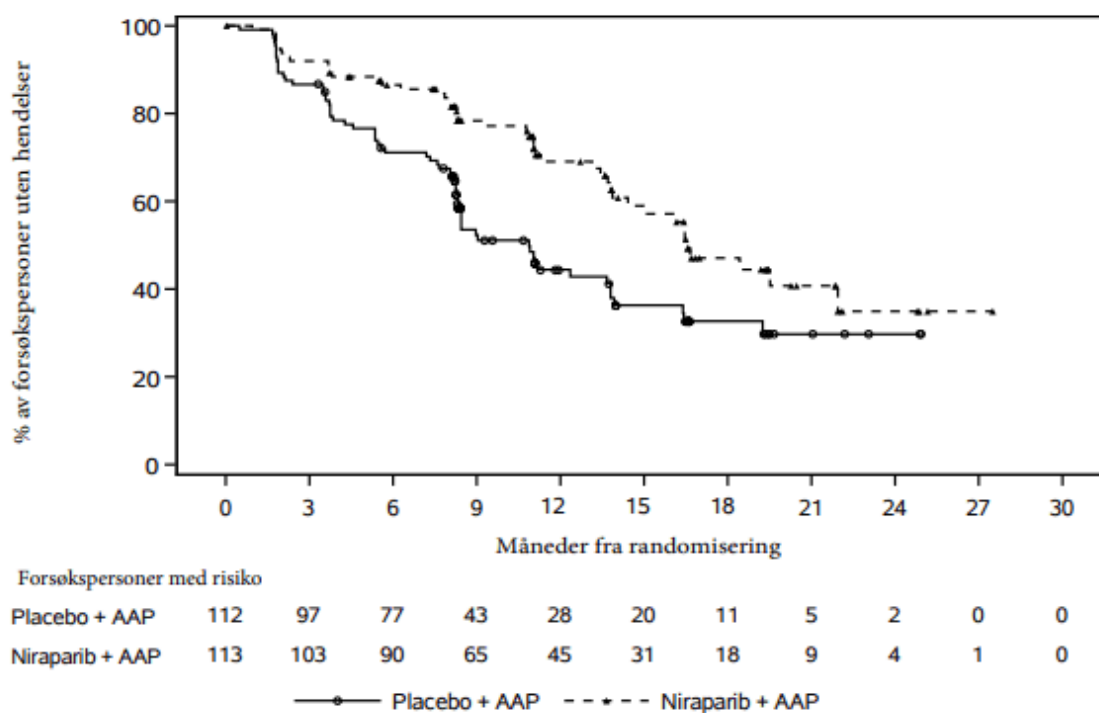
| Endepunkter | Akeega (N = 113) | Placebo (N = 112) |
|--|----------------------|----------------------|
| Radiografisk progresjonsfri overlevelse¹ | | |
| Hendelse med sykdomsprogresjon eller død (%) | 45 (39,8 %) | 64 (57,1 %) |
| Median, måneder (95 % KI) | 16,6 (13,9; NE) | 10,9 (8,3; 13,8) |
| Risikoforhold (95 % KI) | 0,533 (0,361; 0,789) | |
| p-verdi | 0,0014 | |
| Totaloverlevelse² | | |
| Risikoforhold (95 % KI) | 0,881 (0,582; 1,335) | |

¹ Primæranalyse/interimanalyse (*data cut-off*: 08. oktober 2021), ved på 18,6 måneders median oppfølging

² Interimæranalyse 2 (*data cut-off*: 17. juni 2022), ved på 26,8 måneders median oppfølging

NE = Kan ikke anslås

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for BICR-vurdert radiologisk progresjonsfri overlevelse i BRCA-populasjonen (MAGNITUDE, primæranalyse)



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Akeega i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ondartede prostatasvulster. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig bruk av niraparib og abirateron påvirker ikke eksponeringen av enkeltkomponentene. AUC og C_{max} er sammenlignbar for niraparib og abirateron administrert som Akeega av vanlig styrke (100 mg/500 mg) filmdrasjert tablett eller som kombinasjon av individuelle komponenter sammenlignet med respektive monoterapi eksponeringer.

Absorpsjon

Akeega

Hos mCRPC-pasienter, under fastende og modifiserte fastende betingelser, ble maksimal plasmakonsentrasjon nådd innen en median på 3 timer for niraparib og en median på 1,5 timer for abirateron ved administrering av gjentatte doser med Akeega tabletter.

I en studie av relativ biotilgjengelighet var maksimal (C_{max}) og total (AUC_{0-72h}) eksponering av abirateron hos mCRPC-pasienter ($n = 67$) behandlet med Akeega filmdrasjerte tabletter av lav styrke (2 x 50 mg/500 mg) henholdsvis 33 % og 22 % høyere, sammenlignet med eksponering hos pasienter ($n = 67$) som tok virkestoffene hver for seg (100 mg niraparib-kapsel og 4 x 250 mg abirateronacetat-tabletter) (se pkt. 4.2). Interindividuell variasjon (% CV) i eksponering var henholdsvis 80,4 % og 72,9 %. Niraparibeksponeringen var sammenlignbar mellom Akeega filmdrasjerte tabletter av lav styrke og virkestoffene hver for seg.

Niraparib

Absolutt biotilgjengelighet av niraparib er ca. 73 %. Niraparib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftrresistensprotein (BCRP). Imidlertid, på grunn av dets høye permeabilitet og biotilgjengelighet, er risikoen for klinisk relevante interaksjoner med legemidler som hemmer disse transportproteinene lite sannsynlig.

Abirateronacetat

Abirateronacetat omdannes raskt *in vivo* til abirateron (se pkt. 5.1).

Administrering av abirateronacetat sammen med mat, sammenlignet med administrering ved fastende betingelser, resulterte i en økning på opptil 10 ganger (AUC) og opptil 17 ganger (C_{max}) i gjennomsnittlig systemisk eksponering av abirateron, avhengig av måltidets fettinnhold. Gitt den normale variasjonen i måltidens innhold og sammensetning, kan inntak av abirateronacetat sammen med måltider medføre svært variabel eksponering. Abirateronacetat må derfor ikke tas sammen med mat.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er tilsynelatende distribusjonsvolum for niraparib og abirateron henholdsvis 1 117 liter og 25 774 liter, som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon.

Niraparib

Niraparib er moderat proteinbundet i humant plasma (83,0 %), hovedsakelig til serumalbumin.

Abirateronacetat

Plasmaproteinbindingen av ^{14}C -abirateron i humant plasma er 99,8 %.

Biotransformasjon

Niraparib

Niraparib metaboliseres hovedsakelig av karboksylestaser (CE) til en inaktiv hovedmetabolitt, M1. I en massebalansestudie var M1 og M10 (påfølgende dannet M1-glukuronid) de sirkulerende hovedmetabolittene. Potensialet for å hemme CYP3A4 på intestinalt nivå har ikke blitt fastslått ved relevante niraparibkonsentrasjoner. Niraparib er en svak CYP1A2-induser ved høye konsentrasjoner *in vitro*.

Abirateronacetat

Etter oral administrering av ^{14}C -abirateronacetat som kapsler, hydrolyseres abirateronacetat av CE til abirateron, som deretter gjennomgår metabolisme, inkludert sulfatering, hydroksylering og oksidering, primært i lever. Abirateron er et substrat for CYP3A4 og sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). Det meste av sirkulerende radioaktivitet (ca. 92 %) foreligger i form av metabolitter av abirateron. Av 15 påviste metabolitter, representerer to hovedmetabolitter, abirateronsulfat og *N*-oksidabirateronsulfat, hver

ca. 43 % av total radioaktivitet. Abirateron er en hemmer av hepatisk metaboliserende legemiddel enzymer CYP2D6 og CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Akeega

Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ for niraparib og abirateron gitt i kombinasjon er henholdsvis ca. 62 timer og 20 timer, og tilsynelatende CL/F for niraparib og abirateron er henholdsvis 16,7 liter/time og 1 673 liter/time basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hos forsøkspersoner med mCRPC.

Niraparib

Niraparib elimineres primært hepatobiliært og renalt. Etter oral administrering av en enkeltdose på 300 mg [14 C]-niraparib ble i gjennomsnitt 86,2 % (variasjonsbredde 71 % til 91 %) av dosen gjenfunnet i urin og *faeces* i løpet av 21 dager. Radioaktiv mengde gjenfunnet i urin utgjorde 47,5 % (variasjonsbredde 33,4 % til 60,2 %) og i *faeces* for 38,8 % (variasjonsbredde 28,3 % til 47,0 %) av dosen. Totalt i prøver tatt over 6 dager ble 40,0 % av dosen gjenfunnet i urin, primært som metabolitter, og 31,6 % av dosen ble gjenfunnet i *faeces*, primært som uendret niraparib. Metabolitten M1 er et substrat for MATE-1 og 2 (multidrug and toxin extrusion).

Abirateronacetat

Etter oral administrering av 14 C-abirateronacetat 1 000 mg gjenfinnes ca. 88 % av den radioaktive dosen i *faeces* og ca. 5 % i urin. Forbindelsene i *faeces* er hovedsakelig uendret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % av administrert dose).

Effekter av niraparib eller abirateron på transportproteiner

Niraparib er en svak P-gp-hemmer med $IC_{50} = 161$ mikroM. Niraparib hemmer BCRP, organisk aniontransportør 1 (OCT1), MATE-1 og 2 med IC_{50} -verdier på henholdsvis 5,8 mikroM, 34,4 mikroM, 0,18 mikroM og $\leq 0,14$ mikroM. Hovedmetabolittene til abirateron, abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat ble vist å hemme leveropptakstransportøren, organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), og plasmaeksposeringen av legemidler som elimineres via OATP1B1 kan øke som en konsekvens. Det er ingen tilgjengelige kliniske data som støtter OATP1B1-baserte interaksjoner.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib alene eller niraparib/AA i kombinasjon, påvirket ikke mild nedsatt leverfunksjon (NCI-ODWG-kriteriene, $n = 231$) eksponeringen av niraparib.

I en klinisk studie av kreftpasienter med bruk av NCI-ODWG-kriteriene til klassifisering av grad av nedsatt leverfunksjon, var niraparibs AUC_{inf} hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ($n = 8$) 1,56 (90 % KI: 1,06 til 2,30) ganger niraparibs AUC_{inf} hos pasienter med normal leverfunksjon ($n = 9$) etter administrering av en 300 mg enkeltdose.

Farmakokinetikken til abirateron ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende mild ($n = 8$) eller moderat ($n = 8$) nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A og B) og hos 8 friske kontrollpersoner. Systemisk eksponering av abirateron etter en oral 1 000 mg enkeltdose økte med henholdsvis ca. 1,11 ganger og 3,6 ganger hos forsøkspersoner med underliggende mild og moderat nedsatt leverfunksjon.

I en annen studie ble farmakokinetikken til abirateron undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende alvorlig ($n = 8$) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og hos 8 friske kontrollpersoner. AUC for abirateron økte med ca. 7 ganger og fraksjonen av fritt legemiddel økte med ca. 1,8 ganger hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Akeega hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib alene eller niraparib/AA i kombinasjon, hadde pasienter med mild (kreatinin-*clearance* 60-90 ml/minutt, n = 337) eller moderat (kreatinin-*clearance* 30-60 ml/minutt, n = 114) nedsatt nyrefunksjon lett redusert niraparib-*clearance* sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (opptil 13 % høyere eksponering ved mild og 13-40 % høyere eksponering ved moderat nedsatt nyrefunksjon).

Farmakokinetikken til abirateron ble sammenlignet hos pasienter med terminal nyresvikt i stabil hemodialysebehandling (n = 8) og matchede kontrollpersoner med normal nyrefunksjon (n = 8). Systemisk eksponering av abirateron etter en oral 1 000 mg enkeltdose viste ingen økning hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt i dialyse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Akeega hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Vekt, alder og etnisitet

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib eller abirateronacetat alene eller i kombinasjon:

- Kroppsvekt hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av niraparib (kroppsvektområde: 43,3-165 kg) og abirateron (kroppsvektområde: 56,0-135 kg).
- Alder hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til niraparib (aldersområde 45-90 år) og abirateron (aldersområde 19-85 år).
- Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til etnisitetspåvirkning på farmakokinetikken til niraparib og abirateron.

Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til Akeega hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akeega

Ingen prekliniske studier med Akeega har blitt utført. Prekliniske toksikologiske data er basert på funn fra individuelle studier med niraparib og abirateronacetat.

Niraparib

Niraparib hemmet dopamintransportøren *in vitro* ved konsentrasjonsnivåer under humant eksponeringsnivåer. Hos mus økte enkeltdoser av niraparib intracellulært nivå av dopamin og metabolitter i cortex. Redusert lokomotorisk aktivitet ble sett i én av to enkeltdosestudier hos mus. Klinisk relevans av disse funnene er ikke kjent. Ingen effekt på atferdsrelaterte og/eller nevrologiske parametre har blitt observert i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og hunder ved estimerte CNS-eksponeringsnivåer tilsvarende eller lavere enn forventet terapeutisk eksponeringsnivå.

Redusert spermatogenese ble observert hos både rotter og hunder ved eksponeringsnivåer lavere enn terapeutisk eksponeringsnivå, og var stort sett reversibelt innen fire uker etter opphør av dosering.

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjons (Ames)-test, men var klastogent i en *in vitro* kromosomavvikstest på mammalske celler og i en *in vivo* mikronukleustest på rottebenmarg. Denne klastogeniteten samsvarer med genomisk ustabilitet som følge av den primære farmakologien til niraparib, og indikerer potensial for gentoksisitet hos mennesker.

Ingen studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet har blitt utført med niraparib.

Ingen studier av karsinogenitet har blitt utført med niraparib.

Abirateronacetat

I toksisitetstester hos dyr ble nivået av sirkulerende testosteron signifikant redusert. Som følge av dette ble det observert reduksjon i organvekt og morfologiske og/eller histopatologiske endringer i reproduksjonsorganer, binyrer, hypofyse og brystkjertler. Alle endringer var fullstendig eller delvis

reversible. Endringer i reproduksjonsorganer og androgenfølsomme organer samsvarer med abiraterons farmakologi. Alle behandlingsrelaterte hormonelle endringer ble reversert eller opphørte etter en 4 ukers restitueringsperiode.

I fertilitetsstudier hos både hann- og hunnrotter reduserte abirateronacetat fertilitet, noe som ble fullstendig reversert innen fire til 16 uker etter seponering av abirateronacetat.

I en studie av utviklingstoksisitet hos rotter påvirket abirateronacetat drektighet, inkludert redusert fostervekt og -overlevelse. Effekter på eksterne genitalier ble observert selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studiene av fertilitet og utviklingstoksisitet hos rotter var alle effekter relatert til abiraterons farmakologiske aktivitet.

Utenom endringer i reproduksjonsorganer sett i alle toksikologistudier hos dyr, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Abirateronacetat var ikke karsinogent i en 6 måneders studie med transgene (Tg.rasH2) mus. I en 24 måneders karsinogenitetsstudie hos rotter økte abirateronacetat insidensen av neoplasmer i interstitielle celler i testikler. Dette funnet anses å være relatert til abiraterons farmakologiske virkning og rottespesifikt. Abirateronacetat var ikke karsinogent hos hunnrotter.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risiko assessment, ERA)

Virkestoffet abirateron viser en miljørisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Glyserolmonokaprylkaprat
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E 171)

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Glyserolmonokaprylkaprat
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver 28-dagerseske inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i to pappmapper som hver inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i én blisterpakning av PVdC/PE/PVC med gjennomtrykksfolie av aluminium.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Basert på virkningsmekanismen kan dette legemidlet skade et foster under utvikling. Derfor skal kvinner som er eller kan bli gravide håndtere Akeega med beskyttelse, f.eks. hansker (se pkt. 4.6).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

| Beskrivelse | Forfallsdato |
|--|--------------|
| PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å ytterligere karakterisere effekten av Akeega brukt i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling hos voksne pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (mCRPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske), hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelige totaloverlevelsedata og andre langtidsendepunkter fra MAGNITUDE-studien. | Q1 2024 |

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE 50 mg/500 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta Akeega minst to timer etter matinntak. Innta ikke mat før minst én time etter inntak av Akeega.
Svelg tablettene hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan bli gravide skal håndtere Akeega med hansker.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1722/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Akeega 50 mg/500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

YTRE MAPPE 50 mg/500 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

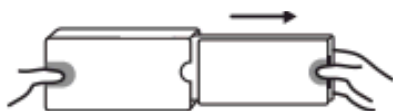
Ta Akeega minst to timer etter matinntak. Innta ikke mat før minst én time etter inntak av Akeega.
Svelg tablettene hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

(1) Trykk og hold



Trykk og hold

(2) Trekk ut



Trekk ut

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan bli gravide skal håndtere Akeega med hansker.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1722/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Akeega 50 mg/500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INDRE MAPPE 50 mg/500 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

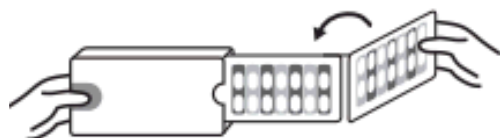
EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

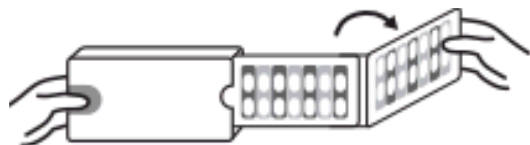
5. ANNET

Brett sammen for å lukke



Brett sammen for å lukke

Vipp opp



Vipp opp

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 50 mg/500 mg (blister forseget i indre mappe)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 100 mg/500 mg (28 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ta Akeega minst to timer etter matinntak. Innta ikke mat før minst én time etter inntak av Akeega.
Svelg tablettene hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan bli gravide skal håndtere Akeega med hansker.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1722/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Akeega 100 mg/500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

YTRE MAPPE 100 mg/500 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

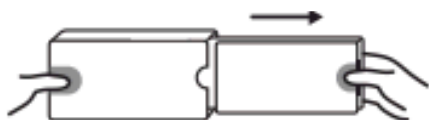
Ta Akeega minst to timer etter matinntak. Innta ikke mat før minst én time etter inntak av Akeega.
Svelg tablettene hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

(1) Trykk og hold



Trykk og hold

(2) Trekk ut



Trekk ut

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan bli gravide skal håndtere Akeega med hansker.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1722/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Akeega 100 mg/500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INDRE MAPPE 100 mg/500 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

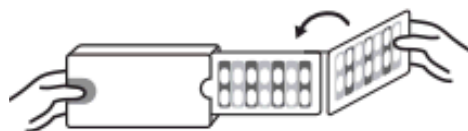
EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

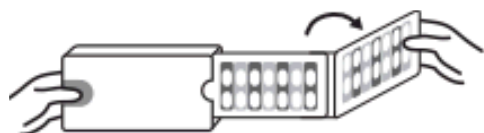
5. ANNET

Brett sammen for å lukke



Brett sammen for å lukke

Vipp opp



Vipp opp

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 100 mg/500 mg (blister forseglet i indre mappe)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tablett
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter niraparib/abirateronacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Akeega er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Akeega
3. Hvordan du bruker Akeega
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Akeega
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Akeega er og hva det brukes mot

Akeega er et legemiddel som inneholder to virkestoffer: niraparib og abirateronacetat, som virker på to forskjellige måter.

Akeega brukes til behandling av voksne menn med prostatakreft som har forandringer i visse gener, og hvor prostatakreften har spredt seg til andre deler av kroppen og ikke lenger responderer på medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteronnivået (også kalt kastrasjonsresistent prostatakreft).

Niraparib er en type kreftmedisin som kalles PARP-hemmer. PARP-hemmere blokkerer et enzym kalt poly[adenosindifosfatribose]-polymerase (PARP). PARP bidrar til cellenes reparasjon av skadet DNA. Når PARP blokkeres, kan ikke kreftceller reparere sitt DNA, noe som forårsaker kreftcelledød og bidrar til å kontrollere kreften.

Abirateron hindrer at kroppen din lager testosteron, og dette kan bremse veksten av prostatakreft.

Når du tar dette legemidlet, vil legen også skrive ut et annet legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Dette skal redusere faren for at du får høyt blodtrykk, for mye væske i kroppen (væskeretensjon) eller redusert nivå av kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker Akeega

Bruk ikke Akeega:

- dersom du er allergisk overfor niraparib eller abirateronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet - listet opp i avsnitt 6.
- dersom du er en kvinne som er eller kan bli gravid.
- dersom du har alvorlig leverskade.
- i kombinasjon med Ra-223-behandling (som brukes til behandling av prostatakreft). Dette på grunn av en mulig økning i risikoen for benbrudd eller dødsfall.

Bruk ikke dette legemidlet dersom noe av det ovenfor gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har:

- Lavt antall blodceller. Tegn og symptomer du skal være oppmerksom på er tretthet (fatigue), feber eller infeksjon og unormale blåmerker eller blødninger. Akeega kan også redusere antall blodceller. Legen kommer til å ta blodprøver regelmessig under behandlingen.
- Høyt blodtrykk, hjertesvikt eller lavt kaliumnivå i blodet (lavt kaliumnivå i blodet kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer), har hatt andre hjerte- eller karproblemer, har uregelmessig eller rask hjerterefrekvens, kortpustethet, rask vektøkning eller hevelse i føtter, ankler eller ben. Legen kommer til å måle blodtrykket regelmessig under behandlingen.
- Hodepine, synsdringer, forvirring eller krampeanfoll. Dette kan være tegn på en sjelden nevrologisk bivirkning kalt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), som har blitt forbundet med bruk av niraparib, et virkestoff i Akeega.
- Høy feber, tretthet (fatigue) eller andre tegn og symptomer på alvorlig infeksjon.
- Blodpropp i lungene, eller har hatt det tidligere.
- Leverproblemer.
- Lavt eller høyt blodsukknivå.
- Muskelsvakheter og/eller muskelsmerter.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Dersom du får lavt antall blodceller over lengre tid mens du tar Akeega, kan dette være et tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, slik som "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML). Legen din kan vurdere å undersøke benmargen med hensyn til disse problemene.

Snakk også med lege eller apotek før du tar Akeega om:

- hvordan Akeega kan påvirke skjelettet ditt.
- bruk av prednison eller prednisolon (et annet legemiddel du må ta sammen med Akeega).

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker på om noe av det ovenfor gjelder deg.

Blodprøver

Akeega kan påvirke leveren, men det er ikke sikkert at du merker noen leverproblemer. Når du tar dette legemidlet, vil legen derfor ta blodprøver regelmessig for å sjekke for eventuell påvirkning av leveren.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom. Dersom Akeega svelges ved et uhell av barn eller ungdom, ta dem umiddelbart med til nærmeste sykehus, og bring med dette pakningsvedlegget og vis til legen på akuttmottaket.

Andre legemidler og Akeega

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Akeega kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Akeegas virkemåte.

Behandling med legemidler som hindrer at kroppen produserer testosteron, kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer. Snakk med legen dersom du får legemidler:

- til behandling av hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol)

- som øker risikoen for hjerterytmeproblemer (f.eks. metadon), brukes til smertelindring og ved legemiddelavrusning; moksifloksacin, et antibiotikum; antipsykotika, brukes ved alvorlig sinnslidelse.

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Inntak av Akeega sammen med mat

- Dette legemidlet må ikke tas sammen med mat (se avsnitt 3, "Inntak av Akeega"), da dette kan øke risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amming

Akeega skal ikke brukes hos kvinner.

- Dette legemidlet kan forårsake skade hos ufødte barn dersom det tas av kvinner som er gravide.
- Kvinner som er gravide eller kan bli gravide skal bruke hansker dersom de må berøre eller håndtere Akeega.

Prevensjon for menn som bruker Akeega

- Bruk kondom eller annen sikker prevensjon dersom du har sex med en kvinne som kan bli gravid. Bruk prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling. Snakk med legen dersom du har spørsmål om prevensjon.
- Bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet dersom du har sex med en gravid kvinne.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av Akeega kan gjøre at du føler deg svak, ufokusert, trett eller svimmel. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Forsiktighet utvises ved kjøring eller bruk av maskiner.

Akeega inneholder laktose og natrium

- Akeega inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Akeega

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte startdosen er 200 mg/1 000 mg én gang daglig.

Inntak av Akeega

- Innta dette legemidlet via munnen.
- **Du skal ikke ta Akeega sammen med mat.**
- Ta Akeega tablettene som en enkeltdose én gang daglig på tom mage **minst én time før eller minst to timer etter matinntak** (se avsnitt 2, "Inntak av Akeega sammen med mat").
- Svelg tablettene hele med vann. Ikke del, knus eller tygg tablettene. Dette vil sikre at legemidlet virker best mulig.
- Akeega tas sammen med et legemiddel kalt prednison eller prednisolon.
 - Ta prednison eller prednisolon nøyaktig slik legen har fortalt deg.
 - Du skal ta prednison eller prednisolon hver dag mens du tar Akeega.
 - Mengden av prednison eller prednisolon du tar må muligens endres dersom en medisinsk akutsituasjon skulle oppstå. Legen vil fortelle deg om du trenger å endre mengden av prednison eller prednisolon. Ikke avbryt behandling med prednison eller prednisolon med mindre legen ber deg gjøre det.

Legen kan også skrive ut andre legemidler mens du tar Akeega.

Dersom du tar for mye av Akeega

Kontakt legen dersom du tar for mange tabletter. Du kan ha økt risiko for bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Akeega

Dersom du har glemt å ta Akeega eller prednison eller prednisolon, ta din vanlige dose så snart du husker det samme dag.

Dersom du har glemt å ta Akeega eller prednison eller prednisolon i mer enn én dag, snakk med legen umiddelbart.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Akeega

Ikke avbryt behandling med Akeega eller prednison eller prednisolon med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Avbryt behandling med Akeega og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Blåmerker eller blødninger som varer lengre enn vanlig dersom du skader deg – dette kan være tegn på lavt antall blodplater (trombocytopeni).
- Kortpustethet, uttalt tretthet, blek hud eller raske hjerteslag - dette kan være tegn på lavt antall røde blodceller (anemi).
- Feber eller infeksjon – lavt antall hvite blodceller (nøytropeni) kan øke risikoen for infeksjon. Tegn kan være feber, frysninger, svakhetsfølelse eller forvirring, hoste, smerter eller svie ved vannlating. Noen infeksjoner kan være alvorlige og eventuelt dødelige.
- Muskelsvakhet, muskelrykninger eller hjertebank (palpitasjon). Dette kan være tegn på lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi).
- Økt blodnivå av enzymet "alkalisk fosfatase".

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås) – ikke rapportert ved bruk av Akeega, men rapportert ved bruk av niraparib eller abirateronacetat (virkestoffene i Akeega):

- Allergisk reaksjon (inkludert alvorlig allergisk reaksjon som kan være livstruende). Tegn omfatter: Utstående og kløende utslett (elveblest) og hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (angioødem), som forårsaker pustevansker, og besvimelse eller bevisstløshet.
- En plutselig blodtrykksøkning, som kan være en medisinsk akutt situasjon som kan føre til organskade eller være livstruende.

Andre bivirkninger

Snakk med legen dersom du får andre bivirkninger. Dette kan inkludere:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- urinveisinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller (leukopeni), påvist i blodprøver

- redusert appetitt
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- kortpustethet
- forstoppelse
- sykdomsfølelse (kvalme)
- oppkast
- ryggsmerte
- leddsmerte
- uttalt tretthet
- svakhetsfølelse
- vekttap
- benbrudd

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lungebetennelse (pneumoni)
- lungeinfeksjon (bronkitt)
- infeksjon i nese og hals (nasofaryngitt)
- lavt antall av en type hvite blodceller (lymfopeni), påvist i blodprøver
- høyt nivå av fettstoffer (hypertriglyseridemi) i blodet
- depresjon
- angst
- hodepine
- raske hjerteslag
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjon)
- uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer)
- hjertesvikt, som forårsaker kortpustethet og hovne ben
- hjerteinfarkt
- hoste
- blodpropp i lungene, som forårsaker brystsmerte og kortpustethet
- lungebetennelse
- magesmerte
- fordøyelsesbesvær
- diaré
- oppblåsthet
- sår i munnen
- munntørhet
- leverbetennelse (hepatitt), påvist med blodprøver
- hudutslett
- muskelsmerte
- blod i urinen
- hovne hender, ankler eller føtter
- økt blodnivå av "kreatinin"
- økt blodnivå av enzymet "aspartataminotransferase"
- økt blodnivå av enzymet "alaninaminotransferase"

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- alvorlig infeksjon (sepsis) som spres fra urinveiene til resten av kroppen
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- forvirring
- vansker med å tenke, huske informasjon eller løse problemer (kognitiv svikt)
- smaksforandringer
- ubehag i brystet, ofte utløst av fysisk aktivitet
- unormalt EKG (elektrokardiogram), som kan være et tegn på hjerteproblemer

- neseblod
- betennelse i slimhinnene i kroppens hulrom, slik som nese, munn eller fordøyelsessystem
- plutselig leversvikt
- økt hudfølsomhet for sollyst
- økt blodnivå av "gammaglutamyltransferase"

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås) – ikke rapportert ved bruk av Akeega, men rapportert ved bruk av niraparib eller abirateronacetat (virkestoffene i Akeega):

- lavt antall av alle typer blodceller (pancytopeni).
- hjernesykdom med symptomer som krampeanfoll, hodepine, forvirring og synsendringer (posterior reversibel encefalopati-syndrom eller PRES), som er en medisinsk akutt situasjon som kan føre til organskade eller være livstruende.
- problemer med binyrekjertlene (relatert til salt- og væskeproblemer) hvor det produseres for lite hormoner, noe som kan forårsake problemer som svakhet, tretthet, tap av appetitt, kvalme, dehydrering og hudforandringer.
- lungebetennelse forårsaket av en allergisk reaksjon (allergisk alveolitt).
- muskelsykdom (myopati), som kan forårsake muskelsvakhet, -stivhet eller -spasmer.
- nedbrytning av muskelvev (rbdomyolyse), som kan forårsake muskelkramper eller -smerter, tretthet og mørk urin.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akeega

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen (blisterfolie, indre mappe, ytre mappe og eske) etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akeega

- Virkestoffer er niraparib og abirateronacetat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er kolloidal vannfri silika, krysspovidon, hypromellose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat. Filmdrasjeringen inneholder jernoksid svart (E 172), jernoksid rødt (E 172), jernoksid gult (E 172), natriumlaurylsulfat, glyserolmonokaprylkapat, polyvinylalkohol, talkum og titandioksid (E 171) (se avsnitt 2, Akeega inneholder laktose og natrium).

Hvordan Akeega ser ut og innholdet i pakningen

Akeega filmdrasjerte tabletter er guloransje til gulbrune ovale tabletter, preget med "N 50 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

Hver 28-dagerseske inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i to pappmapper med 28 filmdrasjerte tabletter i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter niraparib/abirateronacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Akeega er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Akeega
3. Hvordan du bruker Akeega
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Akeega
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Akeega er og hva det brukes mot

Akeega er et legemiddel som inneholder to virkestoffer: niraparib og abirateronacetat, som virker på to forskjellige måter.

Akeega brukes til behandling av voksne menn med prostatakreft som har forandringer i visse gener, og hvor prostatakreften har spredt seg til andre deler av kroppen og ikke lenger responderer på medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteronnivået (også kalt kastrasjonsresistent prostatakreft).

Niraparib er en type kreftmedisin som kalles PARP-hemmer. PARP-hemmere blokkerer et enzym kalt poly[adenosindifosfatribose]-polymerase (PARP). PARP bidrar til cellenes reparasjon av skadet DNA. Når PARP blokkeres, kan ikke kreftceller reparere sitt DNA, noe som forårsaker kreftcelledød og bidrar til å kontrollere kreften.

Abirateron hindrer at kroppen din lager testosteron, og dette kan bremse veksten av prostatakreft.

Når du tar dette legemidlet, vil legen også skrive ut et annet legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Dette skal redusere faren for at du får høyt blodtrykk, for mye væske i kroppen (væskeretensjon) eller redusert nivå av kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker Akeega

Bruk ikke Akeega:

- dersom du er allergisk overfor niraparib eller abirateronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet - listet opp i avsnitt 6.
- dersom du er en kvinne som er eller kan bli gravid.
- dersom du har alvorlig leverskade.
- i kombinasjon med Ra-223-behandling (som brukes til behandling av prostatakreft). Dette på grunn av en mulig økning i risikoen for benbrudd eller dødsfall.

Bruk ikke dette legemidlet dersom noe av det ovenfor gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har:

- Lavt antall blodceller. Tegn og symptomer du skal være oppmerksom på er tretthet (fatigue), feber eller infeksjon og unormale blåmerker eller blødninger. Akeega kan også redusere antall blodceller. Legen kommer til å ta blodprøver regelmessig under behandlingen.
- Høyt blodtrykk, hjertesvikt eller lavt kaliumnivå i blodet (lavt kaliumnivå i blodet kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer), har hatt andre hjerte- eller karproblemer, har uregelmessig eller rask hjerterefrekvens, kortpustethet, rask vektøkning eller hevelse i føtter, ankler eller ben. Legen kommer til å måle blodtrykket regelmessig under behandlingen.
- Hodepine, synsdringer, forvirring eller krampeanfall. Dette kan være tegn på en sjelden nevrologisk bivirkning kalt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), som har blitt forbundet med bruk av niraparib, et virkestoff i Akeega.
- Høy feber, tretthet (fatigue) eller andre tegn og symptomer på alvorlig infeksjon.
- Blodpropp i lungene, eller har hatt det tidligere.
- Leverproblemer.
- Lavt eller høyt blodsukknivå.
- Muskelsvakheter og/eller muskelsmerter.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Dersom du får lavt antall blodceller over lengre tid mens du tar Akeega, kan dette være et tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, slik som "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML). Legen din kan vurdere å undersøke benmargen med hensyn til disse problemene.

Snakk også med lege eller apotek før du tar Akeega om:

- hvordan Akeega kan påvirke skjelettet ditt.
- bruk av prednison eller prednisolon (et annet legemiddel du må ta sammen med Akeega).

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker på om noe av det ovenfor gjelder deg.

Blodprøver

Akeega kan påvirke leveren, men det er ikke sikkert at du merker noen leverproblemer. Når du tar dette legemidlet, vil legen derfor ta blodprøver regelmessig for å sjekke for eventuell påvirkning av leveren.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom. Dersom Akeega svelges ved et uhell av barn eller ungdom, ta dem umiddelbart med til nærmeste sykehus, og bring med dette pakningsvedlegget og vis til legen på akuttmottaket.

Andre legemidler og Akeega

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Akeega kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Akeegas virkemåte.

Behandling med legemidler som hindrer at kroppen produserer testosteron, kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer. Snakk med legen dersom du får legemidler:

- til behandling av hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol)

- som øker risikoen for hjerterytmeproblemer (f.eks. metadon), brukes til smertelindring og ved legemiddelavrusning; moksifloksacin et antibiotikum; antipsykotika, brukes ved alvorlig sinnslidelse.

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Inntak av Akeega sammen med mat

- Dette legemidlet må ikke tas sammen med mat (se avsnitt 3, "Inntak av Akeega"), da dette kan øke risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amming

Akeega skal ikke brukes hos kvinner.

- Dette legemidlet kan forårsake skade hos ufødte barn dersom det tas av kvinner som er gravide.
- Kvinner som er gravide eller kan bli gravide skal bruke hansker dersom de må berøre eller håndtere Akeega.

Prevensjon for menn som bruker Akeega

- Bruk kondom eller annen sikker prevensjon dersom du har sex med en kvinne som kan bli gravid. Bruk prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling. Snakk med legen dersom du har spørsmål om prevensjon.
- Bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet dersom du har sex med en gravid kvinne.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av Akeega kan gjøre at du føler deg svak, ufokusert, trett eller svimmel. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Forsiktighet utvises ved kjøring eller bruk av maskiner.

Akeega inneholder laktose og natrium

- Akeega inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Akeega

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte startdosen er 200 mg/1 000 mg (to tabletter) én gang daglig.

Inntak av Akeega

- Innta dette legemidlet via munnen.
- **Du skal ikke ta Akeega sammen med mat.**
- Ta Akeega tabletter som en enkeltdose én gang daglig på tom mage **minst én time før eller minst to timer etter matinntak** (se avsnitt 2, "Inntak av Akeega sammen med mat").
- Svelg tablettene hele med vann. Ikke del, knus eller tygg tablettene. Dette vil sikre at legemidlet virker best mulig.
- Akeega tas sammen med et legemiddel kalt prednison eller prednisolon.
 - Ta prednison eller prednisolon nøyaktig slik legen har fortalt deg.
 - Du skal ta prednison eller prednisolon hver dag mens du tar Akeega.
 - Mengden av prednison eller prednisolon du tar må muligens endres dersom en medisinsk akutsituasjon skulle oppstå. Legen vil fortelle deg om du trenger å endre mengden av prednison eller prednisolon. Ikke avbryt behandling med prednison eller prednisolon med mindre legen ber deg gjøre det.

Legen kan også skrive ut andre legemidler mens du tar Akeega.

Dersom du tar for mye av Akeega

Kontakt legen dersom du tar for mange tabletter. Du kan ha økt risiko for bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Akeega

Dersom du har glemt å ta Akeega eller prednison eller prednisolon, ta din vanlige dose så snart du husker det samme dag.

Dersom du har glemt å ta Akeega eller prednison eller prednisolon i mer enn én dag, snakk med legen umiddelbart.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Akeega

Ikke avbryt behandling med Akeega eller prednison eller prednisolon med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Avbryt behandling med Akeega og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Blåmerker eller blødninger som varer lengre enn vanlig dersom du skader deg – dette kan være tegn på lavt antall blodplater (trombocytopeni).
- Kortpustethet, uttalt tretthet, blek hud eller raske hjerteslag - dette kan være tegn på lavt antall røde blodceller (anemi).
- Feber eller infeksjon – lavt antall hvite blodceller (nøytropeni) kan øke risikoen for infeksjon. Tegn kan være feber, frysninger, svakhetsfølelse eller forvirring, hoste, smerter eller svie ved vannlating. Noen infeksjoner kan være alvorlige og eventuelt dødelige.
- Muskelsvakhet, muskelrykninger eller hjertebank (palpitasjon). Dette kan være tegn på lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi).
- Økt blodnivå av enzymet "alkalisk fosfatase".

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås) – ikke rapportert ved bruk av Akeega, men rapportert ved bruk av niraparib eller abirateronacetat (virkestoffene i Akeega):

- Allergisk reaksjon (inkludert alvorlig allergisk reaksjon som kan være livstruende). Tegn omfatter: Utstående og kløende utslett (elveblest) og hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (angioødem), som forårsaker pustevansker, og besvimelse eller bevisstløshet.
- En plutselig blodtrykksøkning, som kan være en medisinsk akutt situasjon som kan føre til organskade eller være livstruende.

Andre bivirkninger

Snakk med legen dersom du får andre bivirkninger. Dette kan inkludere:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- urinveisinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller (leukopeni), påvist i blodprøver

- redusert appetitt
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- kortpustethet
- forstoppelse
- sykdomsfølelse (kvalme)
- oppkast
- ryggsmerte
- leddsmerte
- uttalt tretthet
- svakhetsfølelse
- vekttap
- benbrudd

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lungebetennelse (pneumoni)
- lungeinfeksjon (bronkitt)
- infeksjon i nese og hals (nasofaryngitt)
- lavt antall av en type hvite blodceller (lymfopeni), påvist i blodprøver
- høyt nivå av fettstoffer (hypertriglyseridemi) i blodet
- depresjon
- angst
- hodepine
- raske hjerteslag
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjon)
- uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer)
- hjertesvikt, som forårsaker kortpustethet og hovne ben
- hjerteinfarkt
- hoste
- blodpropp i lungene, som forårsaker brystsmerte og kortpustethet
- lungebetennelse
- magesmerte
- fordøyelsesbesvær
- diaré
- oppblåsthet
- sår i munnen
- munntørhet
- leverbetennelse (hepatitt), påvist med blodprøver
- hudutslett
- muskelsmerte
- blod i urinen
- hovne hender, ankler eller føtter
- økt blodnivå av "kreatinin"
- økt blodnivå av enzymet "aspartataminotransferase"
- økt blodnivå av enzymet "alaninaminotransferase"

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- alvorlig infeksjon (sepsis) som spres fra urinveiene til resten av kroppen
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- forvirring
- vansker med å tenke, huske informasjon eller løse problemer (kognitiv svikt)
- smaksforandringer
- ubehag i brystet, ofte utløst av fysisk aktivitet
- unormalt EKG (elektrokardiogram), som kan være et tegn på hjerteproblemer

- neseblod
- betennelse i slimhinnene i kroppens hulrom, slik som nese, munn eller fordøyelsessystem
- plutselig leversvikt
- økt hudfølsomhet for sollys
- økt blodnivå av "gammaglutamyltransferase"

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås) – ikke rapportert ved bruk av Akeega, men rapportert ved bruk av niraparib eller abirateronacetat (virkestoffene i Akeega):

- lavt antall av alle typer blodceller (pancytopeni).
- hjernesykdom med symptomer som krampeanfoll, hodepine, forvirring og synsendringer (posterior reversibel encefalopati-syndrom eller PRES), som er en medisinsk akutt situasjon som kan føre til organskade eller være livstruende.
- problemer med binyrekjertlene (relatert til salt- og væskeproblemer) hvor det produseres for lite hormoner, noe som kan forårsake problemer som svakhet, tretthet, tap av appetitt, kvalme, dehydrering og hudforandringer.
- lungebetennelse forårsaket av en allergisk reaksjon (allergisk alveolitt).
- muskelsykdom (myopati), som kan forårsake muskelsvakhet, -stivhet eller -spasmer.
- nedbrytning av muskelvev (rabdomyolyse), som kan forårsake muskelkramper eller -smerter, tretthet og mørk urin.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Akeega

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen (blisterfolie, indre mappe, ytre mappe og eske) etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Akeega

- Virkestoffer er niraparib og abirateronacetat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er kolloidal vannfri silika, krysspovidon, hypromellose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat. Filmdrasjeringen inneholder jernoksid rødt (E 172), jernoksid gult (E 172), natriumlaurylsulfat, glyserolmonokaprylkaprat, polyvinylalkohol, talkum og titandioksid (E 171) (se avsnitt 2, Akeega inneholder laktose og natrium).

Hvordan Akeega ser ut og innholdet i pakningen

Akeega filmdrasjerte tabletter er oransje ovale tabletter, preget med "N 100 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

Hver 28-dagerseske inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i to pappmapper med 28 filmdrasjerte tabletter i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.