

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete
Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje niraparibijev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 50 mg nirapariba, in 500 mg abirateronacetata, kar ustreza 446 mg abiraterona.

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje niraparibijev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg nirapariba, in 500 mg abirateronacetata, kar ustreza 446 mg abiraterona.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 241 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Rumenkasto oranžne do rumenkasto rjave ovalne filmsko obložene tablete (22 mm x 11 mm) z vtisnjeno oznako "N 50 A" na eni in brez oznake na drugi strani tablete.

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Oranžne ovalne filmsko obložene tablete (22 mm x 11 mm) z vtisnjeno oznako "N 100 A" na eni in brez oznake na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Akeega je skupaj s prednizonom ali prednizolonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC - metastatic castration-resistant prostate cancer) s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zarodne in/ali somatske), pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z niraparibom in abirateronacetatom skupaj s prednizonom ali prednizolonom mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Akeega je treba z validirano testno metodo potrditi pozitiven BRCA status bolnika (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Akeega je 200 mg/1000 mg (dve tableti 100 mg nirapariba/500 mg abirateronacetata) kot enkratni dnevni odmerek, ki ga bolnik vzame vsak dan ob približno istem času (glejte spodaj pod "Način uporabe"). Za zmanjšano odmerjanje so na voljo tablete 50 mg/500 mg.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medikamentno kastracijo z analogom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH - gonadotropin-releasing hormone).

Odmerjanje prednizona ali prednizolona

Zdravilo Akeega se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona dnevno.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščen odmerek

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Akeega ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan in naslednji dan nadaljevati odmerjanje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomeščanje izpuščenega odmerka se ne sme vzeti.

Prilagajanje odmerjanja v primeru neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, pri katerih pride do nehematoloških neželenih učinkov stopnje ≥ 3 , je treba zdravljenje prekiniti in uvesti ustrezno zdravstveno oskrbo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Akeega je mogoče ponovno začeti šele po tem, ko se simptomi toksičnega delovanja umirijo do stopnje 1 ali na izhodiščno raven.

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, pri katerih pride do hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 ali do nevzdržne hematološke toksičnosti, je treba dajanje zdravila Akeega začasno (ne dokončno) prekiniti in ob tem razmisliti o podpornem zdravljenju. Zdravljenje z zdravilom Akeega je treba dokončno ukiniti, kadar se hematološka toksičnost ne umiri do sprejemljive ravni v 28 dneh od prekinitve zdravljenja.

Priporočila za prilagoditev odmerjanja v primeru trombocitopenije in nevtropenije so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za prilagoditev odmerjanja v primeru trombocitopenije in nevtropenije

Stopnja 1	Brez sprememb odmerjanja, razmislite o spremljanju krvne slike enkrat tedensko.
Stopnja 2	Vrednosti krvnih celic spremljajte najmanj enkrat tedensko in razmislite o prekinitvi dajanja zdravila Akeega do izboljšanja do stopnje 1 ali na izhodiščno raven. ¹ Ponovno uvedite zdravilo Akeega ob priporočilu tedenskega spremljanja krvne slike v obdobju 28 dni po ponovni uvedbi odmerjanja.
Stopnja ≥ 3	Prekinite dajanje zdravila Akeega in spremljajte krvno sliko najmanj enkrat tedensko, dokler se število trombocitov in nevtrofilcev ne izboljša do stopnje 1 ali na izhodiščno raven. ¹ Nato nadaljujte z dajanjem zdravila Akeega ali, če je potrebno, uporabite dve tableti manjše jakosti (50 mg/500 mg). 28 dni po ponovni uvedbi odmerjanja oziroma po uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti 50 mg/500 mg) je priporočeno enkrat tedensko spremljanje krvne slike. Ob uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti 50 mg/500 mg), za dodatne informacije glede jetrne funkcije glejte spodaj "Priporočeno spremljanje".
Drugo pojavljanje stopnje ≥ 3	Prekinite dajanje zdravila Akeega in spremljajte najmanj enkrat tedensko, dokler se število trombocitov in/ali nevtrofilcev ne izboljša do stopnje 1. Zdravljenje nadaljujte s ponovno uvedbo zdravila z uporabo dveh tablet manjše jakosti (50 mg/500 mg).

	28 dni po ponovni uvedbi zdravila Akeega s tabletami manjše jakosti je priporočeno enkrat tedensko spremljanje krvne slike. Ob uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti 50 mg/500 mg), za dodatne informacije glede jetrne funkcije glejte spodaj "Priporočeno spremljanje". Če je bolnik že prej uporabljal tablete zdravila Akeega manjše jakosti (50 mg/500 mg) , razmislite o dokončni ukinitvi zdravljenja.
Tretje pojavljanje stopnje ≥ 3	Dokončno ukinite zdravljenje.

¹ Med prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Akeega lahko zdravnik pretehta in bolniku predpiše zdravljenje z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizonom za vzdrževanje dnevnega odmerka abirateronacetata (glejte navodila za predpisovanje abirateronacetata).

Z dajanjem zdravila Akeega je mogoče ponovno začeti šele po tem, ko se toksičnost v smislu trombocitopenije in nevtropenije umiri do stopnje 1 ali na izhodiščno raven. Zdravljenje je mogoče ponovno začeti s tabletami zdravila Akeega manjše jakosti 50 mg/500 mg (2 tableti). Za najbolj pogoste neželene učinke glejte poglavje 4.8.

V primeru anemije stopnje ≥ 3 je treba odmerjanje zdravila Akeega prekiniti in zagotoviti podporno zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Če anemija vztraja, je treba, po predhodni klinični presoji razmisliti o zmanjšanju odmerka (dve tableti 50 mg/500 mg). Priporočila za prilagoditev odmerjanja v primeru anemije so navedena v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočila za prilagoditev odmerjanja v primeru anemije

Stopnja 1	Brez sprememb odmerjanja, razmislite o spremljanju krvne slike enkrat tedensko.
Stopnja 2	28 dni vrednosti spremljajte najmanj enkrat tedensko, če je imel bolnik ob izhodišču anemijo stopnje ≤ 1 .
Stopnja ≥ 3	Prekinite dajanje zdravila Akeega ¹ in zagotovite podporno zdravljenje s spremljanjem vrednosti krvne slike najmanj enkrat tedensko do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Če anemija vztraja, je treba, po predhodni klinični presoji, razmisliti o zmanjšanju odmerka [dve tableti manjše jakosti (50 mg/500 mg)]. Ob uvedbi odmerka manjše jakosti , za dodatne informacije glede jetrne funkcije glejte spodaj "Priporočeno spremljanje".
Drugo pojavljanje stopnje ≥ 3	Prekinite dajanje zdravila Akeega, zagotovite podporno zdravljenje in spremljajte vrednosti krvne slike najmanj enkrat tedensko do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Zdravljenje nadaljujte s ponovno uvedbo zdravila z uporabo dveh tablet manjše jakosti (50 mg/500 mg) . 28 dni po ponovni uvedbi zdravila Akeega s tabletami manjše jakosti je priporočeno enkrat tedensko spremljanje krvne slike. Ob uvedbi odmerka manjše jakosti , za dodatne informacije glede jetrne funkcije glejte spodaj "Priporočeno spremljanje". Če je bolnik že prej uporabljal tablete zdravila Akeega manjše jakosti (50 mg/500 mg) , razmislite o dokončni ukinitvi zdravljenja.
Tretje pojavljanje stopnje ≥ 3	Skladno s klinično presojjo razmislite o dokončni ukinitvi zdravljenja z zdravilom Akeega.

¹ Med prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Akeega lahko zdravnik pretehta in bolniku predpiše zdravljenje z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizonom za vzdrževanje dnevnega odmerka abirateronacetata (glejte navodila za predpisovanje abirateronacetata).

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, pri katerih pride do hepatotoksičnosti stopnje ≥ 3 (z zvišanjem koncentracije alanin aminotransferaze [ALT] ali zvišanjem koncentracije aspartat aminotransferaze [AST] nad petkratnik

zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN]), je treba zdravljenje z zdravilom Akeega prekiniti in skrbno spremljati jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je mogoče ponovno začeti šele po tem, ko se pri bolniku vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na izhodiščne vrednosti, in sicer z zmanjšanim odmerkom zdravila Akeega z eno tableto običajne jakosti (kar ustreza 100 mg nirapariba/500 mg abirateronacetata). Bolnikom s ponovno uvedbo zdravljenja je treba prve tri mesece koncentracije aminotransferaz v serumu spremljati najmanj enkrat na dva tedna, nato pa enkrat mesečno. Če pri zmanjšanem odmerku 100 mg/500 mg dnevno (1 tableta) ponovno pride do hepatotoksičnosti, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti.

Če v času zdravljenja z zdravilom Akeega pri bolniku pride do hude hepatotoksičnosti (vrednost ALT ali AST na 20-kratnik ZMN), je treba zdravljenje dokončno ukiniti.

Zdravljenje z zdravilom Akeega je treba dokončno ukiniti bolnikom, pri katerih pride do sočasnega zvišanja koncentracij ALT nad 3-kratnik ZMN in koncentracij celokupnega bilirubina nad 2-kratnik ZMN brez prisotne biliarne obstrukcije ali drugih vzrokov za sočasno zvišanje navedenih vrednosti (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno spremljanje

Bolniku je treba pregledati celotno krvno sliko pred začetkom zdravljenja, nato enkrat tedensko v prvem mesecu, enkrat na dva tedna v naslednjih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja zaradi spremljanja morebitnih klinično pomembnih sprememb kateregakoli od hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.4).

Koncentracije aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato enkrat na dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja. Preden nadaljujete z rednim spremljanjem, je treba pri bolniku spremljati jetrno funkcijo enkrat na dva tedna šest tednov po uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti) po prekinitvi odmerjanja, zaradi možnosti povečane izpostavljenosti abirateronu (glejte poglavje 5.2). Koncentracije kalija v serumu je treba spremljati enkrat mesečno v prvem letu zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Krvni tlak je treba bolniku meriti enkrat tedensko v prvih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja.

Pri bolnikih z že prej prisotno hipokaliemijo in pri tistih, pri katerih pride do hipokaliemije med zdravljenjem z zdravilom Akeega, je treba razmisliti o ukrepih vzdrževanja koncentracije kalija $\geq 4,0$ mM.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z že prisotno blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child Pugh razreda B ali C) ni na voljo nobenih podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov zdravila Akeega. Potrebe po prilagoditvi odmerjanja ni mogoče napovedati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba uporabo zdravila Akeega pazljivo pretehtati, saj mora pri teh bolnikih korist zdravljenja nedvomno presegati možna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Akeega kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa pri zmerni okvari ledvic treba skrbno spremljati bolnika glede varnostnih dogodkov zaradi možnosti povečane

izpostavljenosti niraparibu. O uporabi zdravila Akeega pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic na hemodializnem zdravljenju ni na voljo nobenih podatkov. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se sme zdravilo Akeega uporabljati samo v primeru, da korist zdravljenja presega možna tveganja, pri tem pa je treba pri bolniku skrbno spremljati ledvično funkcijo in neželene dogodke (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Akeega ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Akeega je namenjeno peroralni uporabi.

Tablete je treba zaužiti v enem odmerku, enkrat dnevno. Zdravilo Akeega je treba jemati na prazen želodec, najmanj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem (glejte poglavje 5.2). Za optimalno absorpcijo je treba tablete zdravila Akeega pogoltniti cele skupaj z vodo in se jih ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo pri rokovanju s tabletami uporabljati rokavice (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].

V kombinaciji z zdravljenjem z Ra-223 je uporaba zdravila Akeega skupaj s prednizonom ali prednizolonom kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Akeega, so poročali o hematoloških neželenih učinkih (trombocitopenija, anemija in nevtropenija) (glejte poglavje 4.2).

Pregled celotne krvne slike je priporočljivo opraviti enkrat tedensko v prvem mesecu, enkrat na dva tedna v naslednjih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja zaradi spremljanja morebitnih klinično pomembnih sprememb katerega koli od hematoloških parametrov v času zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Glede na posamezne laboratorijske vrednosti je lahko smiselno enkrat tedensko spremljanje v drugem mesecu zdravljenja.

Če pride do hude persistentne hematološke toksičnosti, vključno s pancitopenijo, ki ne izzveni v 28 dneh po prekinitvi zdravljenja, je treba bolniku zdravilo Akeega dokončno ukiniti.

Zaradi tveganja za razvoj trombocitopenije je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Akeega, potrebna previdnost pri uporabi drugih zdravil, za katere je znano, da zmanjšujejo število trombocitov (glejte poglavje 4.8).

Preden nadaljujete z rednim spremljanjem (glejte poglavje 4.2), je treba pri bolniku spremljati jetrno funkcijo enkrat na dva tedna šest tednov po uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti) po prekinitvi odmerjanja zaradi hematoloških neželenih učinkov, zaradi možnosti povečane izpostavljenosti abirateronu (glejte poglavje 5.2).

Hipertenzija

Zdravilo Akeega lahko povzroča hipertenzijo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Akeega mora biti že prisotna hipertenzija ustrezno nadzorovana. Krvni tlak je treba bolniku meriti najmanj enkrat tedensko v prvih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca ves čas zdravljenja z zdravilom Akeega.

Hipokaliemija, zastajanje tekočin in kardiovaskularni neželeni učinki zaradi presežka mineralokortikoidov

Zdravilo Akeega lahko povzroča hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8) zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko pride do poslabšanja osnovne bolezni zaradi hipokaliemije (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanja tekočin (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in bolniki s hudo okvaro ledvic). Pri bolnikih s hipokaliemijo, povzročeno z zdravljenjem z zdravilom Akeega, so opazili podaljšanje intervala QT. Hipokaliemijo in zastajanje tekočin je treba korigirati in nadzorovati.

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja ali srčni dogodki, kot je ishemična bolezen srca) je treba pred začetkom zdravljenja zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edemi) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja je treba spremljati enkrat na dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec, in nepravilnosti odpravljati. Pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je pri uporabi zdravila Akeega potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Akeega, je treba optimizirati zdravljenje dejavnikov tveganja za bolezen srca (vključno z hipertenzijo, dislipidemijo in sladkorno boleznijo) in te bolnike spremljati glede znakov in simptomov bolezni srca.

Abirateronacetat, ki je sestavina zdravila Akeega, zvišuje koncentracije mineralokortikoidov in povečuje tveganje za kardiovaskularne dogodke. Presežek mineralokortikoidov lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. Dodatno tveganje za kardiovaskularno obolevnost in umrljivost predstavljata predhodno zdravljenje z deprivacijo androgenov (ADT – androgen deprivation therapy) in večja starost bolnika. V študijo MAGNITUDE niso vključevali bolnikov s klinično pomembno boleznijo srca, kot je miokardni infarkt, z arterijskimi ali venskimi trombotičnimi dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50%. Pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja je potrebna klinična optimizacija in uvedba ustreznega zdravljenja simptomov. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Akeega.

Okužbe

V študiji MAGNITUDE je pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Akeega, pogosteje prišlo do hudih okužb, vključno s COVID-19 s smrtnim izidom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe. Hude okužbe se lahko razvijejo brez prisotne nevtropenije in/ali levkopenije.

Pljučna embolija (PE)

V študiji MAGNITUDE so pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Akeega, o primerih pljučne embolije poročali z večjo pogostnostjo kot pri kontrolnih bolnikih. Pri bolnikih z anamnezo pljučne embolije ali venske tromboze je lahko tveganje za nadaljnje pojavljanje večje. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov pljučne embolije. V primeru klinične slike pljučne embolije je treba bolnika takoj pregledati in preiskati ter nato ustrezno zdraviti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

Sindrom PRES je redka reverzibilna nevrološka motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi se simptomi, ki vključujejo epileptične napade, glavobol, spremenjen mentalni status, motnje vida ali kortikalno slepoto ob pridruženih hipertenziji ali brez nje. Za postavitev diagnoze sindroma PRES je potrebna potrditev s slikanjem možganov, po možnosti z magnetnoresonančnim (MR) slikanjem.

O sindromu PRES so poročali pri bolnikih, ki so kot monoterapija prejeli 300 mg nirapariba (sestavine zdravila Akeega) v populaciji bolnic z rakom jajčnika. V študiji MAGNITUDE pri bolnikih z rakom prostate, ki so jih zdravili z 200 mg nirapariba, niso poročali o nobenem primeru sindroma PRES.

Če pri bolniku pride do sindroma PRES, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hepatotoksičnost in okvara jeter

Hepatotoksičnost predstavlja pomembno ugotovljeno tveganje pri uporabi abirateronacetata, ki je učinkovina v zdravilu Akeega. Mehanizem hepatotoksičnosti abirateronacetata ni povsem pojasnjen. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter (po klasifikaciji NCI – National Cancer Institute) in bolniki z okvaro jeter Child-Turcotte-Pugh razreda B in C niso bili vključeni v študije z zdravilom Akeega v kombinaciji.

V študiji MAGNITUDE in vseh kliničnih študijah s kombinacijo zdravil so tveganje za hepatotoksičnost zmanjšali tako, da niso vključevali bolnikov, ki so imeli ob izhodišču hepatitis ali pomembne nepravilnosti testov jetrne funkcije (celokupni bilirubin v serumu $> 1,5 \times$ ZMN ali direktni bilirubin $> 1 \times$ ZMN in AST ali ALT $> 3 \times$ ZMN).

V kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba začasno ali dokončno prekiniti zdravljenje, vendar taka zvišanja niso bila pogosta (glejte poglavje 4.8). Vrednosti aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, enkrat na dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in nato enkrat mesečno v nadaljevanju zdravljenja. Preden nadaljujete z rednim spremljanjem je treba pri bolniku jetrno funkcijo spremljati enkrat na dva tedna šest tednov po uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti) po prekinitvi odmerjanja, zaradi možnosti povečane izpostavljenosti abirateronu (glejte poglavje 5.2). Če se razvijejo klinični simptomi ali znaki, ki bi lahko pomenili, da gre za hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracije aminotransferaz v serumu. Če pride do zvišanja koncentracij aminotransferaz pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Akeega, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Če kadar koli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratnik ZMN, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega prekiniti in skrbno spremljati jetrno funkcijo. Zdravljenje je mogoče pri bolniku ponovno začeti šele po tem, ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na izhodiščne vrednosti, in sicer z zmanjšanim odmerkom zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje je treba dokončno ukiniti bolnikom pri katerih se koncentracije ALT ali AST zvišajo nad 20-kratnik ZMN. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti bolnikom, pri katerih pride do sočasnega zvišanja koncentracij ALT nad 3-kratnik ZMN in vrednosti celokupnega bilirubina nad 2-kratnik ZMN brez prisotne biliarne obstrukcije ali drugih vzrokov za sočasno zvišanje navedenih vrednosti.

Če kadarkoli v času zdravljenja pri bolniku pride do hude hepatotoksičnosti (vrednost ALT ali AST na 20-kratnik ZMN), je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti.

Bolnikov, ki so imeli aktivni ali simptomatski virusni hepatitis, niso vključevali v klinične študije, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila Akeega pri tej skupini bolnikov.

Pokazalo se je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B ali vrednosti AST in celokupnega bilirubina, ki so večje od 1,5-kratnika do 3-kratnika ZMN) poveča sistemska izpostavljenost abirateronu in niraparibu (glejte poglavje 5.2). Na voljo ni nobenih podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov zdravila Akeega pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter. Pri

bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba uporabo zdravila Akeega pazljivo pretehtati, saj mora pri teh bolnikih korist zdravljenja nedvomno presegati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Akeega se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so že prejeli pioglitazon ali repaglinid (ki se presnavljata s CYP2C8), so po odmerjanju abirateronacetata (sestavine zdravila Akeega) skupaj s prednizonom ali prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML)

V študijah raka jajčnika so pri bolnicah, ki so prejemale 300 mg nirapariba (učinkovina v zdravilu Akeega), poročali o mielodisplastičnem sindromu oziroma akutni mieloični levkemiji, vključno s primeri s smrtnim izidom.

Pri bolnicah, ki so jih zdravili z 200 mg nirapariba in 1000 mg abirateronacetata skupaj s prednizonom oziroma prednizolonom, niso opazili nobenega primera mielodisplastičnega sindroma ali akutne mieloične levkemije.

V primeru suma na mielodisplastični sindrom oziroma akutno mieloično levkemijo ali v primeru dolgotrajne hematološke toksičnosti, ki se ne izboljša po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka, je treba bolnika napotiti k hematologu za dodatni pregled in presojo. Če je diagnoza mielodisplastičnega sindroma in/ali akutne mieloične levkemije potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Prekinitiv zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo Akeega, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejema prednizon ali prednizolon in so pod neobičajnim stresom, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indicirano povečano odmerjanje kortikosteroidov.

Kostna gostota

Pri bolnikih z napredujočim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Uporaba abirateronacetata (učinkovina v zdravilu Akeega) v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

Večja pogostnost zlomov in smrti pri uporabi v kombinaciji z [²²³Ra] radijevim kloridom

Zdravljenje z zdravilom Akeega skupaj s prednizonom ali prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda povečane umrljivosti med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah z abirateronacetatom, ki je učinkovina v zdravilu Akeega.

Priporočljivo je, da se nadaljnega zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj pet dni po zadnjem odmerjanju zdravila Akeega v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.

Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

Učinki na skeletne mišice

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Akeega, so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. V študijah monoterapije z abirateronacetatom (učinkovina v zdravilu Akeega) je do večine teh primerov prišlo v prvih šestih mesecih zdravljenja, težave pa so minile po prekinitvi zdravljenja z

abirateronacetatom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za zmanjšano izpostavljenost abirateronu se je v času zdravljenja treba izogibati uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Laktoza in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Z zdravilom Akeega niso opravili kliničnih študij za oceno medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Interakcije, do katerih bi lahko prišlo pri uporabi zdravila Akeega, so določili na osnovi interakcij, ki so jih ugotavljali v študijah posameznih učinkovin zdravila Akeega (nirapariba in abirateronacetata).

Vpliv drugih zdravil na niraparib ali abirateronacetat

Induktorji in zaviralci CYP3A4

Abirateron je substrat CYP3A4. V kliničnih študijah pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan šest dni in nato z enkratnim odmerkom 1000 mg abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC_{∞} abiraterona v plazmi zmanjšala za 55%. V času zdravljenja z zdravilom Akeega se treba izogibati uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (kot so fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]), razen če ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V ločeni klinični študiji pri zdravih osebah sočasno odmerjanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

Vpliv nirapariba ali abirateronacetata na druga zdravila

Substrati CYP2D6

Abirateron je zaviralec CYP2D6. V klinični študiji za ugotavljanje vpliva abirateronacetata skupaj s prednizonom (AAP) na enkratni odmerek substrata CYP2D6 dekstrometorfana se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC_{24} dekstromorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33%. Pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno in se presnavljajo s CYP2D6, velja razmisliti o uporabi manjšega odmerka. Primeri zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6, so med drugim metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol.

Substrati CYP2C8

Abirateron je zaviralec CYP2C8. V klinični študiji pri zdravih osebah se je pri dajanju pioglitazona, ki je substrat CYP2C8, skupaj z enkratnim odmerkom abirateronacetata 1000 mg AUC pioglitazona zvečala za 46%, AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pa se je zmanjšala za 10%. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnega delovanja substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom, če jih bolnik uporablja sočasno z zdravilom Akeega, zaradi vsebnosti abirateronacetata. Primera zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8, sta med drugim pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Farmakodinamične interakcije

Uporabe zdravila Akeega sočasno s cepivi ali imunosupresivi niso proučevali.

Podatkov o uporabi nirapariba v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili je malo. Pri uporabi zdravila Akeega v kombinaciji z živimi ali živimi atenuiranimi cepivi, z imunosupresivi ali drugimi citotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšujejo interval QT

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je priporočljiva previdnost pri uporabi zdravila Akeega skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), z metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki in podobnimi zdravili.

Sočasna uporaba s spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgenske receptorje in lahko zviša koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA - prostate specific antigen). Sočasna uporaba z zdravilom Akeega ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so učinkovine zdravila Akeega oziroma njihovi presnovki prisotni v spermi.

V času zdravljenja in še štiri mesece po zadnjem odmerku zdravila Akeega:

- Če ima bolnik spolne odnose z nosečnico, mora uporabljati kondom.
- Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, mora uporabljati kondom skupaj s še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije.

V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Zdravilo Akeega ni namenjeno uporabi pri ženskah (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi zdravila Akeega pri nosečnicah ni. Zdravilo Akeega bi lahko škodovalo plodu na osnovi mehanizma delovanja obeh sestavin in rezultatov študij uporabe abirateronacetata pri živalih. Razvojnih študij in študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih z niraparibom niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Akeega ni namenjeno uporabi pri ženskah.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Akeega na plodnost ni. V študijah na živalih sta niraparib in abirateronacetat zmanjševala plodnost pri samcih, a so bili ti učinki reverzibilni po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Akeega ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Akeega, lahko pride do astenije, utrujenosti, omotičnosti ali težav s koncentracijo (zbranostjo). Bolniki naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Celoten varnostni profil zdravila Akeega temelji na podatkih kohorte 1 (N=212) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji MAGNITUDE faze 3. Najpogostejši neželeni učinki vseh stopenj, do katerih je prišlo v >10% v skupini z niraparibom skupaj z AAP, so bili anemija (50,0%), hipertenzija (33,0%), obstipacija (33,0%), utrujenost (29,7%), navzea (24,5%), trombocitopenija (23,1%), dispneja (17,9%), bolečine v hrbtu (17,0%), zmanjšan apetit (15,6%), nevtropenija (15,1%),

bolečine v sklepu (15,1%), bruhanje (14,6%), hipokaliemija (13,7%), omotičnost (12,7%), nespečnost (11,3%), hiperglikemija (11,8%) in okužba sečil (10,4%). Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinki stopnje 3-4 so bili anemija (30,2%), hipertenzija (15,6%), trombocitopenija (7,5%), nevtropenija (6,6%) in zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi (5,7%).

Pregleden seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba sečil
	pogosti	pljučnica, bronhitis, nazofaringitis
	občasni	urosepsa, konjunktivitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija
	pogosti	limfopenija
	neznana pogostnost	pancitopenija ⁷
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	preobčutljivost (vključno z anafilaksijo) ⁷
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit, hipokaliemija
	pogosti	hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	depresija, tesnoba
	občasni	stanje zmedenosti, kognitivna motnja ⁸
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost
	pogosti	glavobol
	občasni	disgevizija
	neznana pogostnost	sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) ⁷
Srčne bolezni	pogosti	tahikardija, palpitacije, atrijska fibrilacija, srčno popuščenje ¹ , miokardni infarkt
	občasni	angina pectoris ² , podaljšanje intervala QT
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija
	neznana pogostnost	hipertenzivna kriza ⁷
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	adrenalna insuficienca ⁹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja
	pogosti	kašelj, pljučna embolija, pnevmonitis
	občasni	krvavitev iz nosu
	neznana pogostnost	alergijski alveolitis ⁹
Bolezni prebavil	zelo pogosti	obstipacija, navzea, bruhanje
	pogosti	bolečine v trebuhu ³ , dispepsija, diareja, občutek napihnjenosti trebuha, stomatitis, suha usta
	občasni	vnetje sluznic
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis ⁴
	občasni	akutna odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj ⁵
	občasni	fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v hrbtu, bolečine v sklepu
	pogosti	mialgija
	neznana pogostnost	miopatija ⁹ , rabdomioliza ⁹
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, astenija
	pogosti	periferni edemi
Preiskave	zelo pogosti	zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase
	pogosti	zvišana koncentracija kreatinina v krvi, zvišana koncentracija AST, zvišana koncentracija ALT
	občasni	zvišana koncentracija gama-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti	zlomi ⁶

¹ vključuje kongestivno srčno popuščanje, pljučno srce (cor pulmonale) in disfunkcijo levega prekata

² vključuje koronarno bolezen in akutni koronarni sindrom

³ vključuje bolečine v zgornjem delu trebuha

⁴ vključuje akutni hepatitis, fulminantni hepatitis, jetrno citolizo, hepatotoksičnost

⁵ vključuje izpuščaj, rdečino, dermatitis, makulopapulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj

⁶ vključuje osteoporozo in z osteoporozo povezane zlome

⁷ neželenega učinka niso opazili pri uporabi zdravila Akeega, pač pa so o njem poročali v obdobju trženja pri uporabi nirapariba v monoterapiji

⁸ neželenega učinka niso opazili pri uporabi zdravila Akeega, pač pa so o njem poročali pri uporabi nirapariba v monoterapiji

⁹ neželenega učinka niso opazili pri uporabi zdravila Akeega, pač pa so o njem poročali v obdobju trženja pri uporabi abiraterona v monoterapiji

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki toksični učinki

Hematološki toksični učinki (anemija, trombocitopenija in nevtropenija) vključno z laboratorijskimi izvidi so najpogostejši neželeni učinki, do katerih pride zaradi nirapariba (učinkovine v zdravilu Akeega). Navedeni toksični učinki so se praviloma razvili v prvih dveh mesecih zdravljenja, v nadaljnjem poteku pa se je njihova incidenca zmanjšala.

V študiji MAGNITUDE in drugih študijah zdravila Akeega so kot vključitvene kriterije upoštevali naslednje hematološke parametre: absolutno število nevtrofilcev (AŠN) ≥ 1500 celic/ μ l; število trombocitov $\geq 100\,000$ celic/ μ l in vrednost hemoglobina ≥ 9 g/dl. Hematološke neželene učinke so obvladovali s spremljanjem laboratorijskih vrednosti in spreminjanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Anemija

Anemija je bila najpogostejši neželeni učinek (50,0%) in najpogosteje opaženi dogodek stopnje 3-4 (30,2%) v študiji MAGNITUDE. Anemija se je razvila zgodaj v poteku zdravljenja (mediana časa do nastopa 59 dni). V študiji MAGNITUDE je do prekinitve zdravljenja prišlo pri 22,6% bolnikov, do zmanjšanja odmerka pa pri 13,7% bolnikov. Sedemindvajset odstotkov bolnikov je prejelo najmanj eno transfuzijo zaradi anemije. Do dokončne ukinitve zdravljenja zaradi anemije je prišlo pri razmeroma majhnem številu bolnikov (2,4%).

Trombocitopenija

V študiji MAGNITUDE so pri 23,1% zdravljenih bolnikov poročali o trombocitopeniji, pri 7,5% bolnikov pa je prišlo do trombocitopenije stopnje 3-4. Mediana časa od prejema prvega odmerka do prvega pojava trombocitopenije je bila 56 dni. V študiji MAGNITUDE so trombocitopenijo obvladovali s spreminjanjem odmerka (prekinitvev pri 10,8%, zmanjšanje pri 2,8%) in s transfuzijo

trombocitov (2,4%), kadar je bilo primerno (glejte poglavje 4.2). Do prekinitve zdravljenja je prišlo pri 0,5% bolnikov. V študiji MAGNITUDE je pri 1,4% bolnikov prišlo do krvavitve, ki ni bila življenjsko nevarna.

Nevtropenija

V študiji MAGNITUDE je pri 15,1% bolnikov prišlo do nevtropenije, o nevtropeniji stopnje 3-4 pa so poročali pri 6,6% bolnikov. Mediana časa od prejema prvega odmerka do prvega pojava nevtropenije je bila 54 dni. Do prekinitve zdravljenja zaradi nevtropenije je prišlo pri 6,6% bolnikov, do zmanjšanja odmerka pa pri 1,4% bolnikov. Noben bolnik ni zaradi nevtropenije dokončno prekinil zdravljenja. V študiji MAGNITUDE je pri 0,9% bolnikov prišlo do sočasne okužbe.

Hipertenzija

Hipertenzija je neželeni učinek tako ene kot druge učinkovine zdravila Akeega in bolnikov z neurejeno hipertenzijo (persistenten sistolični krvni tlak ≥ 160 mmHg ali diastolični krvni tlak ≥ 100 mmHg) niso vključevali v nobeno od kombiniranih študij. O hipertenziji so poročali pri 33% bolnikov, od katerih jih je imelo 15,6% hipertenzijo stopnje ≥ 3 . Mediana časa do pojava hipertenzije je bila 60,5 dni. Hipertenzijo so obvladovali z dodatnimi zdravili.

Bolnikom je treba krvni tlak najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Akeega in ga nato spremljati v času zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Srčni dogodki

V študiji MAGNITUDE je bila incidenca neželenih dogodkov po začetku zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events) v povezavi z boleznimi srca (vseh stopenj) podobna v obeh skupinah z izjemo kategorije aritmij, v okviru katere so neželene dogodke opazili pri 13,7% bolnikov v skupini z niraparibom skupaj z AAP in pri 7,6% bolnikov v skupini s placebom skupaj z AAP (glejte poglavje 4.4). K večji pogostnosti aritmij so večinoma prispevali dogodki nizke stopnje, in sicer palpitacije, tahikardije in atrijske aritmije.

Mediana časa do pojava dogodkov aritmij je bila v skupini z niraparibom skupaj z AAP 105 dni, v skupini s placebom skupaj z AAP pa 262 dni. Dogodki aritmije so v skupini z niraparibom skupaj z AAP izzveneli pri 62% bolnikov, v skupini s placebom skupaj z AAP pa pri 63% bolnikov.

V skupini z niraparibom skupaj z AAP je bila incidenca srčnega popuščanja, akutnega srčnega popuščanja, kroničnega srčnega popuščanja in kongestivnega srčnega popuščanja 2,4% v primerjavi z 1,9% v skupini s placebom skupaj z AAP. Mediana časa do pojava srčnega popuščanja kot neželenega dogodka posebnega interesa (AESI - AE of special interest) je bila v skupini z niraparibom skupaj z AAP 206 dni, v skupini s placebom skupaj z AAP pa 83 dni. Dogodki srčnega popuščanja so v skupini z niraparibom skupaj z AAP izzveneli pri 20% bolnikov, v skupini s placebom skupaj z AAP pa pri 25% bolnikov.

Do težav pod skupnim izrazom ishemična bolezen srca (kar vključuje težave, ki jih označujejo prednostni izrazi angina pectoris, akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pectoris in ateroskleroza koronarne arterije) je v skupini z niraparibom skupaj z AAP prišlo pri 4,2% bolnikov v primerjavi s 4,3% bolnikov v skupini s placebom skupaj z AAP. Mediana časa do pojava dogodka ishemične bolezni srca kot dogodka posebnega interesa je bila v skupini z niraparibom skupaj z AAP 538 dni, v skupini s placebom skupaj z AAP pa 257 dni. Dogodki ishemične bolezni srca so izzveneli pri 78% bolnikov v obeh skupinah.

Hepatotoksičnost

V študiji MAGNITUDE je bila skupna incidenca hepatotoksičnosti v skupini z niraparibom skupaj z AAP (12,7%) podobna kot v skupini s placebom skupaj z AAP (12,8%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ti dogodki so bili večinoma zvišanja koncentracij aminotransferaz nizke stopnje. Do neželenih dogodkov stopnje 3 je prišlo pri 1,4% bolnikov, do dogodka stopnje 4 pa le pri enem bolniku (0,5%). Tudi incidenca resnih neželenih dogodkov (SAE - serious adverse events) je bila 0,9%. Mediana časa do pojava hepatotoksičnosti je bila v študiji MAGNITUDE 34 dni. Hepatotoksičnost so obvladovali s

prekinitvijo odmerjanja pri 0,9% bolnikov in z zmanjšanjem odmerka pri 0,5% bolnikov. V študiji MAGNITUDE je 0,5% bolnikov zaradi hepatotoksičnosti dokončno prekinilo zdravljenje.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih niso izvedli nobene študije z zdravilom Akeega.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Akeega ni na voljo specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja, naj zdravniki uvedejo splošne podpirne ukrepe in bolnika zdravijo simptomatsko, kar vključuje spremljanje bolnika glede aritmij, hipokaliemije in znakov ter simptomov zastajanja tekočin. Oceniti je treba tudi jetrno funkcijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XK

Mehanizem delovanja

Zdravilo Akeega je kombinacija nirapariba, ki je zaviralec poli-ADP-riboza polimeraze (PARP), in abirateronacetata (predzdravila abiraterona), ki je zaviralec CYP17, katerega delovanje je usmerjeno na dve onkogeni odvisnosti pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC – metastatic castration resistant prostate cancer) in prisotnimi genskimi mutacijami v sistemu popravljanja s homologno rekombinacijo (HRR).

Niraparib

Niraparib je zaviralec encimov poli-ADP-riboza polimeraze (PARP), in sicer encimov PARP-1 in PARP-2, ki sta vključena v procese popravljanja DNK. Podatki študij *in vitro* so pokazali, da citotoksičnost, ki jo inducira niraparib, lahko vključuje zaviranje encimske aktivnosti PARP in povečan obseg nastajanja kompleksov PARP-DNK, kar povzroča okvare DNK, apoptozo in celično smrt.

Abirateronacetat

Abirateronacetat se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Navedeni encim nastaja v tkivu mod in nadledvičnih žlez ter v tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstendion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 α in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z deprivacijo androgenov, kot je zdravljenje z analogi gonadoliberina (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z abirateronom ob sočasni uporabi analogov LHRH (ali skupaj z orhidektomijo) zmanjša koncentracijo testosterona v serumu na vrednosti, ki jih s komercialnimi testi ni mogoče zaznati.

Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat

Abirateron zmanjšuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so manjše kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate in prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 v prvi liniji zdravljenja

Učinkovitost zdravila Akeega so ugotavljali v randomizirani, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji faze 3 pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (v študiji MAGNITUDE z oznako 64091742PCR3001).

Študija MAGNITUDE je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana multicentrična študija faze 3, v kateri so ocenjevali zdravljenje s kombinacijo nirapariba (200 mg) in abirateronacetata (1000 mg) skupaj s prednizonom (10 mg) enkrat na dan v primerjavi s standardnim zdravljenjem AAP (abirateronacetat skupaj s prednizonom). Podatki o učinkovitosti temeljijo na kohorti 1, ki je obsegala 423 bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate in prisotnimi določenimi genskimi mutacijami HRR. Te bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi niraparib skupaj z AAP (N=212) ali placebo skupaj z AAP (N=211) peroralno enkrat na dan. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Za vključitev so bili primerni bolniki z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki prej še niso prejeli sistemskega zdravljenja zaradi metastatskega na kastracijo odpornega raka prostate razen kratkotrajnega (največ 4 mesece) predhodnega zdravljenja z AAP in sočasnega zdravljenja z deprivacijo androgenov. Za ugotavljanje statusa prisotnih genskih zarodnih in/ali somatskih mutacij HRR so vzorce plazme, krvi in/ali tumorskega tkiva vseh bolnikov analizirali z validiranimi testnimi metodami sekvenciranja nove generacije. V študijo je bilo vključenih 225 oseb s prisotnimi mutacijami BRCA1/2 (113 jih je prejelo zdravilo Akeega). Poleg tega je bilo v študijo vključenih 198 bolnikov z mutacijami drugih genov, ki niso BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) in 99 od teh bolnikov je prejelo zdravilo Akeega.

Primarni cilj opazovanja je bil radiografsko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression free survival) na osnovi slepega neodvisnega centralnega radiološkega pregleda (BICR - blinded independent central radiology review) po merilih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih RECIST 1.1 - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1) za lezije mehkih tkiv in merilih delovne skupine za raka prostate 3 (PCWG-3 – Prostate Cancer Working Group 3) za kostne lezije. Kot sekundarne cilje opazovanja za oceno učinkovitosti so vključili čas do simptomatskega napredovanja bolezni (TSP - time to symptomatic progression), čas do začetka citotoksične kemoterapije (TCC – time to cytotoxic chemotherapy) in celokupno preživetje (OS - overall survival).

V populaciji bolnikov vseh mutacij HRR (All HRR) so primarni rezultati učinkovitosti z mediano trajanja spremljanja 18,6 mesecev pokazali statistično pomembno izboljšanje radiografsko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi slepega neodvisnega centralnega pregleda z razmerjem ogroženosti (hazard ratio) HR=0,729 (95-odstotni IZ: 0,556, 0,956; p=0,0217).

V preglednici 4 so prikazane demografske in izhodiščne karakteristike bolnikov BRCA, vključenih v kohorto 1 študije MAGNITUDE. Mediana vrednost PSA ob postavitvi diagnoze je bila 41,07 µg/l (od 01 do 12 080). Ob vstopu v študijo so imeli vsi bolniki oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Vsi bolniki, ki jim pred tem niso izvedli orhidektomije, so nadaljevali osnovno zdravljenje z deprivacijo androgenov z analogom GnRH.

Preglednica 4: Pregled demografskih in izhodiščnih karakteristik v kohorti 1 študije MAGNITUDE (BRCA)

	Skupno N=225 n (%)
Starost (leta)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65-74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
mediana	68,0
razpon	43-100
Rasa	
bela	162 (72,0)
rumena	38 (16,9)
črna	3 (1,3)
ni znano	22 (9,8)
Stratifikacijski dejavniki	
predhodna izpostavljenost kemoterapiji s taksani	55 (24,4)
predhodna izpostavljenost zdravilom, ki delujejo na androgenske receptorje	11 (4,9)
predhodna uporaba AAP	59 (26,2)
Izhodiščne karakteristike bolezni	
Gleasonov indeks ≥ 8	155 (69,2)
razširjenost na kosti	192 (85,3)
visceralna bolezen (jetra, pljuča, nadledvična žleza in drugo)	48 (21,3)
metastatski status ob postavitvi diagnoze (M1)	120 (53,3)
mediana časa od postavitve diagnoze do randomizacije (leta)	2,26
mediana časa od postavitve diagnoze mCRPC do prvega odmerka (leta)	0,27
ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form BPI-SF ob izhodišču (zadnja ocena pred prvim odmerkom)	114 (50,7)
0	91 (40,4)
1 do 3	20 (8,9)
> 3	

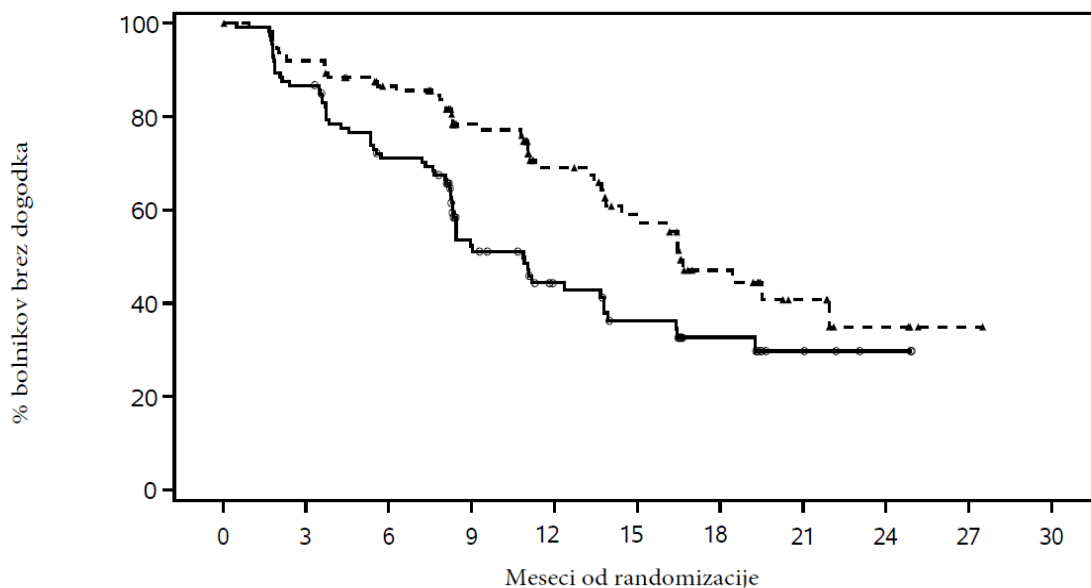
Radiografsko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni na osnovi slepega neodvisnega centralnega pregleda je bilo glede na rezultate primarne analize daljše pri preiskovancih BRCA, ki so prejeli skupaj z AAP, v primerjavi s preiskovanci BRCA, ki so prejeli placebo skupaj z AAP. Ključni rezultati za oceno učinkovitosti pri populaciji BRCA so prikazani v preglednici 5. Kaplan-Meierjevi krivulji radiografsko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi slepega neodvisnega centralnega pregleda pri populaciji BRCA sta prikazani na sliki 1.

Preglednica 5: Rezultati za oceno učinkovitosti v populaciji BRCA v študiji MAGNITUDE

Cilji opazovanja	Akega (N=113)	placebo (N=112)
Radiografsko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni¹		
dogodek napredovanja bolezni ali smrt (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	16,6 (13,9, NE)	10,9 (8,3, 13,8)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,533 (0,361, 0,789)	
vrednost p	0,0014	
Celokupno preživetje²		
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,881 (0,582, 1,335)	

¹ primarna analiza/vmesna analiza (zaključek zbiranja podatkov: 08. oktober 2021), z mediano trajanja spremljanja 18,6 mesecev

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiografsko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi slepega neodvisnega centralnega pregleda v populaciji BRCA (študija MAGNITUDE, primarna analiza)



Preiskovanci s tveganjem

placebo + AAP	112	97	77	43	28	20	11	5	2	0	0
niraparib + AAP	113	103	90	65	45	31	18	9	4	1	0

—○— placebo + AAP - - - - - niraparib + AAP

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Akeega za vse podskupine pediatrične populacije z malignimi novotvorbami na prostati (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasno odmerjanje nirapariba in abiraterona ni vplivalo na izpostavljenost posameznim učinkovinom. Pri odmerjanju filmsko obloženih tablet zdravila Akeega navadne jakosti (100 mg/500 mg) oziroma kombinacije posameznih učinkovin sta AUC in C_{max} nirapariba in abiraterona podobni izpostavljenosti pri uporabi posamezne učinkovine v monoterapiji.

Absorpcija

Zdravilo Akeega

Pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate po večkratnem odmerjanju tablet zdravila Akeega na tešče oziroma na prazen želodec doseže niraparib najvišjo koncentracijo v plazmi v mediani 3 ur, abirateron pa v mediani 1,5 ure.

V študiji relativne biološke uporabnosti je bila največja (C_{max}) in skupna (AUC_{0-72h}) izpostavljenost abirateronu pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate ($n=67$), zdravljenih s filmsko obloženimi tabletami zdravila Akeega manjše jakosti (2 x 50 mg/500 mg) 33% in 22% večja, v tem zaporedju, v primerjavi z izpostavljenostjo pri bolnikih ($n=67$), ki so jemali posamezni učinkovini ločeno (100 mg kapsulo nirapariba in 4 x 250 mg tablete abirateronacetata) (glejte poglavje 4.2). Interindividualna variabilnost (%CV) v izpostavljenosti je bila 80,4% oziroma 72,9%, v

tem zaporedju. Izpostavljenost niraparibu je bila primerljiva med filmsko obloženimi tabletami zdravila Akeega manjše jakosti in med posameznima učinkovinama.

Niraparib

Absolutna biološka uporabnost nirapariba je približno 73%. Niraparib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein), vendar je zaradi njegove visoke permeabilnosti in velike biološke uporabnosti tveganje za klinično pomembne interakcije z zdravili, ki zavirajo navedene prenašalce, malo verjetno.

Abirateronacetat

Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron (glejte poglavje 5.1).

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] oziroma do 17-krat [C_{max}] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju abirateronacetata skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se abirateronacetata ne sme jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je navidezni volumen porazdelitve nirapariba 1,117 l, abiraterona pa 25,774 l, kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev.

Niraparib

Niraparib se pri ljudeh v plazmi v zmernem obsegu veže na plazemske beljakovine (v 83,0%), pretežno na albumine v serumu.

Abirateronacetat

^{14}C -abirateron se pri ljudeh v plazmi v 99,8% veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Niraparib

Niraparib se presnavlja predvsem s karboksilesterazami (CEs), pri čemer nastaja glavni neaktivni presnovek M1. V študiji masnega ravnovesja sta bila M1 in M10 (M1 glukuronid, ki nastaja v nadaljnjem procesu) glavna presnovka v krvnem obtoku. Pri relevantnih koncentracijah nirapariba niso določali potenciala za zaviranje CYP3A4 v črevesju. *In vitro* niraparib v visokih koncentracijah šibko inducira CYP1A2.

Abirateronacetat

Po peroralnem vnosu ^{14}C -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat s karboksilesterazami (CEs) hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijjo, hidroksilacijo in oksidacijo. Abirateron je substrat CYP3A4 in sulfotransferaze 2A1 (SULT2A1). Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92%) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi prispevata vsak približno 43% skupne radioaktivnosti. Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Akeega

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate je po odmerjanju nirapariba in abiraterona v kombinaciji povprečni $t_{1/2}$ nirapariba približno 62 ur in abiraterona približno 20 ur ter navidezni očistek (CL/F) nirapariba 16,7 l/h, abiraterona pa 1673 l/h.

Niraparib

Niraparib se izloča primarno po hepatobiliarni poti in skozi ledvice. Po peroralnem vnosu enkratnega odmerka 300 mg ^{14}C -nirapariba so v 21 dneh v urinu in blatu prestregli povprečno 86,2% (od 71% do 91%). Radioaktivnost, ki so jo prestregli v urinu, je predstavljala 47,5% (od 33,4% do 60,2%) danega

odmerka, radioaktivnost, ki so jo prestregli v blatu, pa 38,8% (od 28,3% do 47,0%) danega odmerka. Skupno so v vzorcih, ki so jih zbirali šest dni, 40,0% odmerka prestregli v urinu predvsem v obliki presnovkov, 31,6% odmerka pa so prestregli v blatu predvsem kot nespremenjen niraparib. Presnovek M1 je substrat izlivnega proteina za več zdravil in toksinov 1 in 2 (MATE - multidrug and toxin extrusion).

Abirateronacetat

Po peroralnem vnosu 1000 mg ¹⁴C-abirateronacetata je v blatu mogoče prestreči približno 88% radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5%. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55% oziroma 22% danega odmerka).

Vpliv nirapariba ali abiraterona na prenašalce:

Niraparib šibko zavira P-glikoprotein (P-gp) s srednjo inhibitorno koncentracijo IC₅₀=161 μM. Niraparib je zaviralec BCRP, prenašalca organskih kationov 1 (OCT1 - organic cation transporter 1) ter MATE-1 in 2 z vrednostmi IC₅₀ 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM oziroma ≤ 0,14 μM. Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi zavirata privzemni prenašalec v jetrih (OATP1B1 - organic anion transport polypeptide 1B1). Posledica je lahko povečana plazemska izpostavljenost zdravilom, ki se izločajo z OATP1B1. Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca OATP1B1.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize podatkov iz kliničnih študij, v katerih so bolniki z rakom prostate prejeli niraparib samostojno ali v kombinaciji z abirateronacetatom (niraparib/AA), blaga okvara jeter (po merilih NCI-ODWG - National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, n=231) ni vplivala na izpostavljenost niraparibu.

V klinični študiji bolnikov z rakom, v kateri so stopnjo okvare jeter določali po merilih NCI-ODWG, je bila po odmerjanju enkratnega odmerka 300 mg AUC_{inf} nirapariba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (n=8) 1,56-kratnik (90-odstotni IZ: 1,06 do 2,30) vrednosti AUC_{inf} nirapariba pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo (n=9).

Farmakokinetiko abiraterona so preučevali pri osebah z že prisotno blago (n = 8) ali zmerno (n = 8) okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri 8 zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah z že prisotno blago okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu približno 1,11-krat večja, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa 3,6-krat večja.

V drugi študiji so farmakokinetiko abiraterona preučevali pri osebah z že prisotno hudo (n = 8) okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) in pri 8 zdravih kontrolnih osebah z normalno jetrno funkcijo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bila AUC abiraterona približno 7-krat večja, delež proste učinkovine pa 1,8-krat večji kot pri osebah z normalno jetrno funkcijo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Akeega (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize podatkov iz kliničnih študij, v katerih so bolniki z rakom prostate prejeli niraparib samostojno ali v kombinaciji z abirateronacetatom, je bil pri bolnikih z blago (očistek kreatinina 60-90 ml/min, n=337) oziroma zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-60 ml/min, n=114) očistek nirapariba nekoliko manjši kot pri osebah z normalno ledvično funkcijo (izpostavljenost je bila do 13% večja pri bolnikih z blago okvaro ledvic in 13-40% večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic).

Farmakokinetiko abiraterona pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na rednem hemodializnem zdravljenju (n=8) so primerjali s tisto pri primerljivih kontrolnih osebah z normalno ledvično funkcijo (n=8). Pri osebah s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Akeega (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa, starost in rasa

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize podatkov iz kliničnih študij, v katerih so bolniki z rakom prostate prejeli niraparib ali abirateronacetat samostojno ali v kombinaciji:

- telesna masa ni imela klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost niraparibu (telesna masa v razponu od 43,3 do 165 kg) in abirateronu (telesna masa v razponu od 56,0 do 135 kg);
- starost ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko nirapariba (v razponu od 45 do 90 let) in abiraterona (v razponu od 19 do 85 let);
- za postavljanje zaključkov o vplivu rase na farmakokinetiko nirapariba ali abiraterona ni na voljo dovolj podatkov.

Pediatrična populacija

Študij za raziskovanje farmakokinetike zdravila Akeega pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Akeega

Predkliničnih študij z zdravilom Akeega niso izvajali. Neklinični toksikološki podatki izhajajo iz izsledkov študij z uporabo nirapariba in abirateronacetata kot posameznih učinkovin.

Niraparib

In vitro je niraparib zaviral dopaminski prenašalec v koncentracijah, ki so bile manjše od ravni izpostavljenosti pri ljudeh. Pri miših je enkratni odmerek nirapariba zvišal znotrajcelične koncentracije dopamina in presnovkov v možganski skorji. V eni od dveh študij enkratnega odmerka na miših so opazili zmanjšano lokomotorično aktivnost. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in psih niso opazili učinka na vedenjske in/ali nevrološke parametre pri ravneh izpostavljenosti osrednjega živčevja, ki so bile podobne ali manjše od pričakovanih terapevtskih ravni izpostavljenosti pri ljudeh.

Tako pri podganah kot pri psih so pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile manjše od terapevtskih, opazili zmanjšanje spermatogeneze, ki je večinoma izzvenelo v štirih tednih po prekinitvi odmerjanja.

Niraparib ni bil mutagen v bakterijskem testu povratnih mutacij (Amesov test), bil pa je klastogen v *in vitro* testu kromosomskih aberacij pri sesalcih in v *in vivo* mikronukleusnem testu v kostnem mozgu podgan. Navedena klastogenost se ujema z nestabilnostjo genoma, ki izhaja iz primarnega farmakološkega delovanja nirapariba in kaže na potencial za genotoksično delovanje pri ljudeh.

Študij reproduktivne in razvojne toksičnosti z niraparibom niso izvajali.

Študij kancerogenosti z niraparibom niso izvajali.

Abirateronacetat

V študijah toksičnosti na živalih so opazili bistveno zmanjšanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opazili tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravila so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samcih in samicah podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi zdravljenja povsem izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnosti pri podganah je abirateronacetat vplival na brejost, kar je vključevalo zmanjšano telesno maso ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanji spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil teratogen.

V teh študijah toksičnosti na plodnost in razvoj, ki so jih izvajali na podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil kancerogen. V 24-mesečni študiji kancerogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem pri podganah. Abirateronacetat pri podganjih samicah ni bil kancerogen.

Ocena tveganja za okolje

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon
hipromeloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
natrijev lavrilsulfat
glicerol monokaprilokapat
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon
hipromeloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
natrijev lavrilsulfat
glicerol monokaprilokapat
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno 28-dnevno pakiranje v škatli vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v dveh kartonskih zloženkah po 28 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu iz poliviniliden klorida/polietilena/polivinilklorida (PVdC/PE/PVC) z aluminijasto pretisno folijo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo lahko na osnovi svojega mehanizma delovanja poškoduje razvijajoči se plod. Iz tega razloga morajo ženske, ki so noseče ali lahko zanosijo, pri rokovanju z zdravilom Akeega uporabljati ustrezno zaščito, na primer rokavice (glejte poglavje 4.6).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno opredelitev učinkovitosti zdravila Akeega, ki se uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC - metastatic castration-resistant prostate cancer) s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zarodne	Q1 2024

in/ali somatske), pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana, mora predlagatelj predložiti končne podatke celokupnega preživetja in drugih dolgoročnih ciljev opazovanja študije MAGNITUDE.	
--	--

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 50 mg/500 mg (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo Akeega vzemite najmanj dve uri po jedi. Hrane ne uživajte še najmanj eno uro po zaužitju zdravila Akeega.

Tablete pogoltnite cele, ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo pri rokovanju z zdravilom Akeega uporabljati rokavice.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1722/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Akeega 50 mg/500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA 50 mg/500 mg (28 dni)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateroneacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

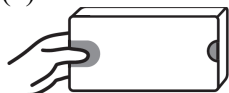
Zdravilo Akeega vzemite najmanj dve uri po jedi. Hrane ne uživajte še najmanj eno uro po zaužitju zdravila Akeega.

Tablete pogoltnite cele, ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

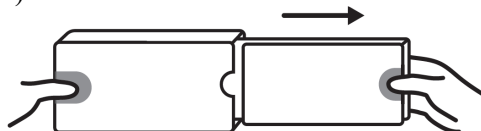
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



Pritisnite in držite.

(2) Izvlecite.



Izvlecite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo pri rokovanju z zdravilom Akeega uporabljati rokavice.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1722/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Akeega 50 mg/500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NOTRANJA ZLOŽENKA 50 mg/500 mg (28 dni)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

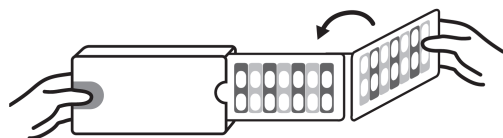
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

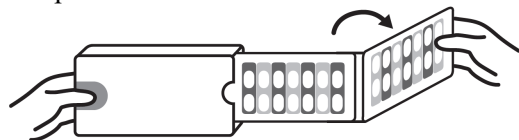
5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Zapognite in zaprite.

Razprite.



Razprite.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 50 mg/500 mg (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 100 mg/500 mg (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo Akeega vzemite najmanj dve uri po jedi. Hrane ne uživajte še najmanj eno uro po zaužitju zdravila Akeega.
Tablete pogoltnite cele, ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo pri rokovanju z zdravilom Akeega uporabljati rokavice.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1722/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Akeega 100 mg/500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA 100 mg/500 mg (28 dni)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

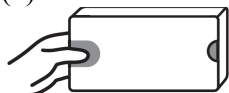
Zdravilo Akeega vzemite najmanj dve uri po jedi. Hrane ne uživajte še najmanj eno uro po zaužitju zdravila Akeega.

Tablete pogoltnite cele, ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

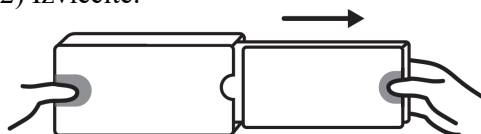
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



Pritisnite in držite.

(2) Izvlecite.



Izvlecite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo pri rokovanju z zdravilom Akeega uporabljati rokavice.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1722/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Akeega 100 mg/500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NOTRANJA ZLOŽENKA 100 mg/500 mg (28 dni)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

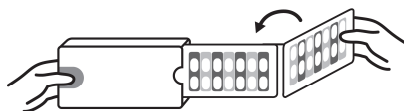
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

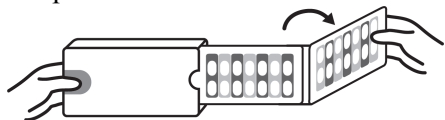
5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Zapognite in zaprite.

Razprite.



Razprite.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 100 mg/500 mg (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete
niraparib/abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Akeega 50 mg/500 mg filmsko obložene tablete niraparib/abirateronacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Akeega in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akeega
3. Kako jemati zdravilo Akeega
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Akeega
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Akeega in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Akeega je zdravilo, ki vsebuje dve učinkovini: niraparib in abirateronacetat. Zdravilo deluje na dva različna načina.

Zdravilo Akeega uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate in spremembami v določenih genih v primeru, da se je rak prostate pri njih razširil na druge dele telesa in se ne odziva več na zdravljenje z zdravili ali kirurško zdravljenje, ki zmanjšuje koncentracijo testosterona (imenujemo ga tudi metastatski na kastracijo odporen rak prostate).

Niraparib je protitumorsko zdravilo, ki ga imenujemo zaviralec PARP. Zaviralci PARP zavirajo encim, ki ga imenujemo poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraza (PARP). Encim PARP v celici pomaga popravljati poškodovano DNK. Kadar je delovanje encima PARP zavrto, rakave celice ne morejo popravljati svoje DNK, to pa sproži smrt rakavih celic in prispeva k obvladovanju raka.

Abirateron zavira nastajanje testosterona v telesu, kar lahko upočasni rast raka prostate.

Za čas jemanja tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo, ki ga imenujemo prednizon oziroma prednizolon. Tako bo zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali zmanjšanja koncentracije kalija v krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akeega

Ne jemljite zdravila Akeega:

- če ste alergični na niraparib ali abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste nosečnica ali ženska, ki lahko zanosi;
- če imate hudo okvaro jeter;
- v kombinaciji z zdravljenjem z Ra-223 (ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka prostate), in sicer zaradi možnosti povečanja tveganja za zlome kosti ali smrt.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom ali v času jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate slabo krvno sliko. Pozorni morate biti na znake in simptome, kot so utrujenost, zvišana telesna temperatura ali okužba ter neobičajno pojavljanje podplutb ali krvavitev. Tudi zdravilo Akeega lahko zmanjša število krvnih celic. Zdravnik bo v času zdravljenja redno pregledoval vašo krvno sliko;
- če imate visok krvni tlak, popuščenje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča tveganje za pojav motenj srčnega ritma); če ste imeli kdaj druge težave s srcem ali s krvnimi žilami; če imate nepravilen ali hiter srčni utrip, se hitro zadihate, ste hitro pridobili telesno maso ali otekate v stopala, gležnje ali noge. Zdravnik vam bo v času zdravljenja redno meril krvni tlak;
- če opazate glavobole, motnje vida, zmedenost ali epileptične napade. To so lahko znaki redkega nevrološkega neželenega učinka, ki ga imenujemo sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) in ga povezujejo z uporabo nirapariba, ki je ena od učinkovin zdravila Akeega;
- če imate visoko vročino, ste utrujen ali imate druge znake in simptome hude okužbe;
- če imate krvne strdke v pljučih ali ste jih imeli kdaj prej;
- če imate težave z jetri;
- če imate nizke ali visoke koncentracije sladkorja v krvi;
- če opazate mišično šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če v času jemanja zdravila Akeega pride do dolgotrajnega zmanjšanja števila krvnih celic, je to lahko znak resnejših težav s kostnim mozgom, kot sta 'mielodisplastični sindrom' (MDS) ali 'akutna mieloična levkemija' (AML). Vaš zdravnik vas bo morda napotil na preiskavo kostnega mozga, da bo ugotovil, ali gre pri vas za navedene težave.

Preden začnete jemati zdravilo Akeega, se z zdravnikom ali farmacevtom pogovorite tudi o naslednjem:

- o možnih učinkih zdravila Akeega na kosti,
- o jemanju prednizona ali prednizolona (še eno zdravilo, ki ga je treba jemati sočasno z zdravilom Akeega).

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preiskave krvi

Zdravilo Akeega lahko škoduje jetrom, vendar se lahko zgodi, da ne opazite nobenih simptomov, ki bi kazali na težave z jetri. V času jemanja zdravila vam bo zdravnik zato redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učink zdravila na jetra.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo Akeega pomotoma zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi to navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

Druga zdravila in zdravilo Akeega

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker zdravilo Akeega lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Akeega.

Uporaba zdravil, ki zavirajo nastajanje testosterona v telesu, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma. Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron in sotalol);
- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav motenj srčnega ritma (npr. metadon, ki ga uporabljamo za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog; moksifloksacin, ki je antibiotik in antipsihotiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje resnih duševnih bolezni).

Povejte zdravniku, če jemljete katero od zgoraj navedenih zdravil.

Zdravilo Akeega skupaj s hrano

- Tega zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, “Jemanje zdravila Akeega”), ker to lahko poveča tveganje za neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Akeega ni namenjeno uporabi pri ženskah.

- Če to zdravilo jemlje nosečnica, lahko to škodi nerojenemu otroku.
- Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati rokavice, če se morajo dotikati zdravila Akeega ali rokovati z njim.

Kontracepcija pri moških, ki uporabljajo zdravilo Akeega

- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo. Kontracepcijo uporabljajte v času zdravljenja in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Če imate kakršnakoli vprašanja o kontracepciji, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi jemanja zdravila Akeega lahko občutite šibkost, nezbranost, utrujenost ali omotičnost. To lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in uporabe strojev. Pri vožnji in uporabi strojev bodite previdni.

Zdravilo Akeega vsebuje laktozo in natrij

- Zdravilo Akeega vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo Akeega

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je treba jemati

Priporočeni začetni odmerek je 200 mg/1000 mg enkrat na dan.

Jemanje zdravila Akeega

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila Akeega ne jemljite skupaj s hrano.**
- Tablete zdravila Akeega vzemite v enem odmerku enkrat na dan na prazen želodec **najmanj eno uro pred jedjo ali najmanj dve uri po jedi** (glejte poglavje 2, “Zdravilo Akeega skupaj s hrano”).
- Tablete pogoltnite cele z vodo. Ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti. Na ta način boste zagotovili kar najboljše delovanje zdravila.
- Zdravilo Akeega je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon.

- Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila Akeega morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega zdravstvenega stanja vam bodo morda morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali jemati drugačen odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila Akeega vam zdravnik lahko predpiše tudi druga zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Akeega, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za neželene učinke.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Akeega

Če ste pozabili vzeti zdravilo Akeega ali prednizon oziroma prednizolon, vzemite svoj običajni odmerek še istega dne, takoj ko se spomnite.

Če več kot en dan niste vzeli zdravila Akeega ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali jemati zdravilo Akeega

Ne prenehajte jemati zdravila Akeega ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj prenehajte z jemanjem zdravila Akeega in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- podplutbe ali krvavitve, ki trajajo dlje kot običajno po poškodbi – to so lahko znaki zmanjšane števila trombocitov (trombocitopenija),
- zadihanost, huda utrujenost, bleda koža ali hiter srčni utrip – to so lahko znaki zmanjšane števila rdečih krvnih celic (anemija),
- zvišana telesna temperatura ali okužba – zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) lahko poveča tveganje za okužbe. Znaki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, mraženje, občutek šibkosti ali zmedenosti, kašelj, bolečine ali pekoč občutek pri odvajanju urina. Nekateri okužbe so lahko resne in lahko vodijo v smrt;
- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka (hipokaliemija);
- zvišana vrednost encima 'alkalna fosfataza' v krvi.

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti) – učinki, o katerih niso poročali pri uporabi zdravila Akeega, ampak pri uporabi nirapariba ali abirateronacetata (učinkovini zdravila Akeega):

- alergijska reakcija (vključuje hudo alergijsko reakcijo, ki je lahko življenjsko nevarna) z znaki, ki vključujejo:
dvignjen srbeč izpuščaj (urtikarijo) in otekanje, lahko v obraz ali usta (angioedem), težave z dihanjem in kolaps (nenaden padec krvnega tlaka) ali izgubo zavesti;
- nenadno zvišanje krvnega tlaka, ki lahko predstavlja nujno zdravstveno stanje in lahko povzroči okvare organov ali je življenjsko nevarno.

Drugi neželeni učinki

Če opazite katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba sečil,
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija) v izvidu krvne preiskave,
- zmanjšan apetit,
- nespečnost (insomnija),
- omotičnost,
- zadihanost,
- zaprtje,
- občutek slabosti (navzea),
- bruhanje,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v sklepu,
- huda utrujenost,
- občutek šibkosti
- hujšanje,
- zlomi kosti.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pljučnice,
- okužba v pljučih (bronhitis),
- okužba nosu in grla oziroma žrela (nazofaringitis),
- zmanjšano število ene vrste belih krvnih celic (limfopenija) v izvidu krvne preiskave,
- zvišana raven vrste maščob v krvi (hipertrigliceridemija),
- depresija,
- občutek tesnobe,
- glavobol,
- hitro ali neenakomerno bitje srca (palpitacije),
- nepravilen srčni utrip (atrijska fibrilacija),
- srčno popuščanje, ki povzroča zadihanost in otekanje nog,
- srčni infarkt,
- kašelj,
- krvni strdek v pljučih, ki povzroča bolečine v pljučih in zadihanost,
- vnetje pljuč,
- bolečine v trebuhu,
- prebavne motnje,
- diareja,
- napihjenost trebuha,
- drobne razjede v ustih,
- suha usta,
- vnetje jeter (hepatitis) na osnovi vrednosti v izvidu krvne preiskave,
- kožni izpuščaj,
- bolečine v mišicah,
- kri v urinu,

- otekline roke, gležnji ali stopala,
- zvišana vrednost 'kreatinina' v krvi,
- zvišana vrednost encima 'aspartat aminotransferaza' v krvi,
- zvišana vrednost encima 'alanin aminotransferaza' v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- huda okužba (sepsa), ki se razširi iz sečil po celem telesu,
- vnetje očesa (konjunktivitis),
- občutek zmedenosti,
- težave z razmišljanjem, pomnjenjem informacij in reševanjem problemov (kognitivne motnje),
- spremembe v okušanju,
- bolečine v prsnem košu, pogosto ob telesni dejavnosti,
- nepravilnosti na posnetku EKG (elektrokardiogram), ki lahko kažejo na težave s srcem,
- krvavitve iz nosu,
- vnetje zaščitne plasti v telesnih votlinah, kot so nosna ali ustna votlina in prebavila (vnetje sluznic),
- nenadna odpoved jeter,
- povečana občutljivost kože za sončno svetlobo,
- zvišana vrednost 'gama-glutamilttransferaze' v krvi.

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti) – učinki, o katerih niso poročali pri uporabi zdravila Akeega, ampak pri uporabi nirapariba ali abirateronacetata (učinkovini v zdravilu Akeega):

- zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pancitopenija),
- možganska motnja s simptomi, kot so napadi s krči, glavobol, zmedenost in motnje vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ali s kratico PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome), ki je nujno zdravstveno stanje in lahko povzroči okvare organov ali je življenjsko nevarno,
- težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo), pri katerih nastaja premalo hormona, kar lahko povzroča težave, kot so šibkost, utrujenost, izguba apetita, občutek slabosti (navzea), dehidriranost (izsušenost) in kožne spremembe,
- vnetje pljuč zaradi alergijske reakcije (alergijski alveolitis),
- bolezen mišic (miopatija), ki lahko povzroča šibkost in okorelost mišic ali krče (spazme),
- razgradnja mišičnega tkiva (rabdomioliza), ki lahko povzroča mišične krče ali bolečine, utrujenost in temno obarvan urin.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Akeega

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku (pretisnem omotu, notranji in zunanji zloženki ter škatli) poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Akeega

- Učinkovini sta niraparib in abirateronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.
- Druge sestavine jedra tablete so brezvodni koloidni silicijev dioksid, krosповidon, hipromeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev lavrilsulfat. Filmska obloga vsebuje črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), natrijev lavrilsulfat, glicerol monokaprilokaprat, polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E171) (glejte poglavje 2, Zdravilo Akeega vsebuje laktozo in natrij).

Izgled zdravila Akeega in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Akeega so rumenkasto oranžne do rumenkasto rjave ovalne tablete, z vtisnjeno oznako "N 50 A" na eni in brez oznake na drugi strani tablete.

Eno 28-dnevno pakiranje v škatli vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v dveh kartonskih zloženkah po 28 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Akeega 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete niraparib/abirateronacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Akeega in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akeega
3. Kako jemati zdravilo Akeega
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Akeega
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Akeega in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Akeega je zdravilo, ki vsebuje dve učinkovini: niraparib in abirateronacetat. Zdravilo deluje na dva različna načina.

Zdravilo Akeega uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate in spremembami v določenih genih v primeru, da se je rak prostate pri njih razširil na druge dele telesa in se ne odziva več na zdravljenje z zdravili ali kirurško zdravljenje, ki zmanjšuje koncentracijo testosterona (imenujemo ga tudi metastatski na kastracijo odporen rak prostate).

Niraparib je protitumorsko zdravilo, ki ga imenujemo zaviralec PARP. Zaviralci PARP zavirajo encim, ki ga imenujemo poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraza (PARP). Encim PARP v celici pomaga popravljati poškodovano DNK. Kadar je delovanje encima PARP zavrto, rakave celice ne morejo popravljati svoje DNK, to pa sproži smrt rakavih celic in prispeva k obvladovanju raka.

Abirateron zavira nastajanje testosterona v telesu, kar lahko upočasni rast raka prostate.

Za čas jemanja tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo, ki ga imenujemo prednizon oziroma prednizolon. Tako bo zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali zmanjšanja koncentracije kalija v krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akeega

Ne jemljite zdravila Akeega:

- če ste alergični na niraparib ali abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste nosečnica ali ženska, ki lahko zanosi;
- če imate hudo okvaro jeter;
- v kombinaciji z zdravljenjem z Ra-223 (ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka prostate), in sicer zaradi možnosti povečanja tveganja za zlome kosti ali smrt.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom ali v času jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate slabo krvno sliko. Pozorni morate biti na znake in simptome, kot so utrujenost, zvišana telesna temperatura ali okužba ter neobičajno pojavljanje podplutb ali krvavitev. Tudi zdravilo Akeega lahko zmanjša število krvnih celic. Zdravnik bo v času zdravljenja redno pregledoval vašo krvno sliko;
- če imate visok krvni tlak, popuščanje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča tveganje za pojav motenj srčnega ritma); če ste imeli kdaj druge težave s srcem ali s krvnimi žilami; če imate nepravilen ali hiter srčni utrip, se hitro zadihate, ste hitro pridobili telesno maso ali otekate v stopala, gležnje ali noge. Zdravnik vam bo v času zdravljenja redno meril krvni tlak;
- če opazate glavobole, motnje vida, zmedenost ali epileptične napade. To so lahko znaki redkega nevrološkega neželenega učinka, ki ga imenujemo sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) in ga povezujejo z uporabo nirapariba, ki je ena od učinkovin zdravila Akeega;
- če imate visoko vročino, ste utrujeni ali imate druge znake in simptome hude okužbe;
- če imate krvne strdke v pljučih ali ste jih imeli kdaj prej;
- če imate težave z jetri;
- če imate nizke ali visoke koncentracije sladkorja v krvi;
- če opazate mišično šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če v času jemanja zdravila Akeega pride do dolgotrajnega zmanjšanja števila krvnih celic, je to lahko znak resnejših težav s kostnim mozgom, kot sta 'mielodisplastični sindrom' (MDS) ali 'akutna mieloična levkemija' (AML). Vaš zdravnik vas bo morda napotil na preiskavo kostnega mozga, da bo ugotovil, ali gre pri vas za navedene težave.

Preden začnete jemati zdravilo Akeega, se z zdravnikom ali farmacevtom pogovorite tudi o naslednjem:

- o možnih učinkih zdravila Akeega na kosti,
- o jemanju prednizona ali prednizolona (še eno zdravilo, ki ga je treba jemati sočasno z zdravilom Akeega).

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preiskave krvi

Zdravilo Akeega lahko škoduje jetrom, vendar se lahko zgodi, da ne opazite nobenih simptomov, ki bi kazali na težave z jetri. V času jemanja zdravila vam bo zdravnik zato redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učinke zdravila na jetra.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo Akeega pomotoma zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi to navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

Druga zdravila in zdravilo Akeega

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker zdravilo Akeega lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Akeega.

Uporaba zdravil, ki zavirajo nastajanje testosterona v telesu, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma. Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron in sotalol);
- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav motenj srčnega ritma (npr. metadon, ki ga uporabljamo za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog; moksifloksacin, ki je antibiotik in antipsihotiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje resnih duševnih bolezni).

Povejte zdravniku, če jemljete katero od zgoraj navedenih zdravil.

Zdravilo Akeega skupaj s hrano

- Tega zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, “Jemanje zdravila Akeega”), ker to lahko poveča tveganje za neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Akeega ni namenjeno uporabi pri ženskah.

- Če to zdravilo jemlje nosečnica, lahko to škodi nerojenemu otroku.
- Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati rokavice, če se morajo dotikati zdravila Akeega ali rokovati z njim.

Kontracepcija pri moških, ki uporabljajo zdravilo Akeega

- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo. Kontracepcijo uporabljajte v času zdravljenja in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Če imate kakršnakoli vprašanja o kontracepciji, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi jemanja zdravila Akeega lahko občutite šibkost, nezbranost, utrujenost ali omotičnost. To lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in uporabe strojev. Pri vožnji in uporabi strojev bodite previdni.

Zdravilo Akeega vsebuje laktozo in natrij

- Zdravilo Akeega vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo Akeega

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je treba jemati

Priporočeni začetni odmerek je 200 mg/1000 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Jemanje zdravila Akeega

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila Akeega ne jemljite skupaj s hrano.**
- Tablete zdravila Akeega vzemite v enem odmerku enkrat na dan na prazen želodec **najmanj eno uro pred jedjo ali najmanj dve uri po jedi** (glejte poglavje 2, “Zdravilo Akeega skupaj s hrano”).
- Tablete pogoltnite cele z vodo. Ne smete jih lomiti, drobiti ali žvečiti. Na ta način boste zagotovili kar najboljše delovanje zdravila.
- Zdravilo Akeega je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon.

- Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila Akeega morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega zdravstvenega stanja vam bodo morda morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali jemati drugačen odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila Akeega vam zdravnik lahko predpiše tudi druga zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Akeega, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za neželene učinke.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Akeega

Če ste pozabili vzeti zdravilo Akeega ali prednizon oziroma prednizolon, vzemite svoj običajni odmerek še istega dne, takoj ko se spomnite.

Če več kot en dan niste vzeli zdravila Akeega ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali jemati zdravilo Akeega

Ne prenehajte jemati zdravila Akeega ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj prenehajte z jemanjem zdravila Akeega in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- podplutbe ali krvavitve, ki trajajo dlje kot običajno po poškodbi – to so lahko znaki zmanjšane števila trombocitov (trombocitopenija),
- zadihanost, huda utrujenost, bleda koža ali hiter srčni utrip – to so lahko znaki zmanjšane števila rdečih krvnih celic (anemija),
- zvišana telesna temperatura ali okužba – zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) lahko poveča tveganje za okužbe. Znaki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, mraženje, občutek šibkosti ali zmedenosti, kašelj, bolečine ali pekoč občutek pri odvajanju urina. Nekatere okužbe so lahko resne in lahko vodijo v smrt;
- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka (hipokaliemija);
- zvišana vrednost encima 'alkalna fosfataza' v krvi.

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti) – učinki, o katerih niso poročali pri uporabi zdravila Akeega, ampak pri uporabi nirapariba ali abirateronacetata (učinkovini zdravila Akeega)

- alergijska reakcija (vključuje hudo alergijsko reakcijo, ki je lahko življenjsko nevarna) z znaki, ki vključujejo:
 - dvignjen srbeč izpuščaj (urtikarijo) in otekanje, lahko v obraz ali usta (angioedem), težave z dihanjem in kolaps (nenaden padec krvnega tlaka) ali izgubo zavesti;
- nenadno zvišanje krvnega tlaka, ki lahko predstavlja nujno zdravstveno stanje in lahko povzroči okvare organov ali je življenjsko nevarno.

Drugi neželeni učinki

Če opazite katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba sečil,
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija) v izvidu krvne preiskave,
- zmanjšan apetit,
- nespečnost (insomnija),
- omotičnost,
- zadihanost,
- zaprtje,
- občutek slabosti (navzea),
- bruhanje,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v sklepu,
- huda utrujenost,
- občutek šibkosti,
- hujšanje,
- zlomi kosti.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pljučnice,
- okužba v pljučih (bronhitis),
- okužba nosu in grla oziroma žrela (nazofaringitis),
- zmanjšano število ene vrste belih krvnih celic (limfopenija) v izvidu krvne preiskave,
- zvišana raven vrste maščob v krvi (hipertrigliceridemija),
- depresija,
- občutek tesnobe,
- glavobol,
- hitro ali neenakomerno bitje srca (palpitacije),
- nepravilen srčni utrip (atrijska fibrilacija),
- srčno popuščanje, ki povzroča zadihanost in otekanje nog,
- srčni infarkt,
- kašelj,
- krvni strdek v pljučih, ki povzroča bolečine v pljučih in zadihanost,
- vnetje pljuč,
- bolečine v trebuhu,
- prebavne motnje,
- diareja,
- napihnjenost trebuha,
- drobne razjede v ustih,
- suha usta,
- vnetje jeter (hepatitis) na osnovi vrednosti v izvidu krvne preiskave,
- kožni izpuščaj,

- bolečine v mišicah,
- kri v urinu,
- otekle roke, gležnji ali stopala,
- zvišana vrednost 'kreatinina' v krvi,
- zvišana vrednost encima 'aspartat aminotransferaza' v krvi,
- zvišana vrednost encima 'alanin aminotransferaza' v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- huda okužba (sepsa), ki se razširi iz sečil po celem telesu,
- vnetje očesa (konjunktivitis),
- občutek zmedenosti,
- težave z razmišljanjem, pomnjenjem informacij in reševanjem problemov (kognitivne motnje),
- spremembe v okušanju,
- bolečine v prsnem košu, pogosto ob telesni dejavnosti,
- nepravilnosti na posnetku EKG (elektrokardiogram), ki lahko kažejo na težave s srcem,
- krvavitve iz nosu,
- vnetje zaščitne plasti v telesnih votlinah, kot so nosna ali ustna votlina in prebavila (vnetje sluznic),
- nenadna odpoved jeter,
- povečana občutljivost kože za sončno svetlobo,
- zvišana vrednost 'gama-glutamilttransferaze' v krvi.

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti) – učinki, o katerih niso poročali pri uporabi zdravila Akeega, ampak pri uporabi nirapariba ali abirateronacetata (učinkovini v zdravilu Akeega):

- zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pancitopenija),
- možganska motnja s simptomi, kot so napadi s krči, glavobol, zmedenost in motnje vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ali s kratico PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome), ki je nujno zdravstveno stanje in lahko povzroči okvare organov ali je življenjsko nevarno,
- težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo), pri katerih nastajajo premalo hormona, kar lahko povzroča težave, kot so šibkost, utrujenost, izguba apetita, občutek slabosti (navzea), dehidriranost (izsušenost) in kožne spremembe,
- vnetje pljuč zaradi alergijske reakcije (alergijski alveolitis),
- bolezen mišic (miopatija), ki lahko povzroča šibkost in okorelost mišic ali krče (spazme),
- razgradnja mišičnega tkiva (rabdomioliza), ki lahko povzroča mišične krče ali bolečine, utrujenost in temno obarvan urin.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Akeega

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku (pretisnem omotu, notranji in zunanji zloženki ter škatli) poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Akeega

- Učinkovini sta niraparib in abirateronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirapariba in 500 mg abirateronacetata.
- Druge sestavine jedra tablete so brezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon, hipromeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev lavrilsulfat. Filmska obloga vsebuje rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), natrijev lavrilsulfat, glicerol monokaprilokaprat, polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E171) (glejte poglavje 2, Zdravilo Akeega vsebuje laktozo in natrij).

Izgled zdravila Akeega in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Akeega so oranžne ovalne tablete z vtisnjeno oznako "N 100 A" na eni in brez oznake na drugi strani tablete.

Eno 28-dnevno pakiranje v škatli vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v dveh kartonskih zloženkah po 28 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.