PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Akeega 50 mg/500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg niraparibа u obliku niraparibtosilat hidrata i 500 mg abirateronacetata, što je ekvivalentno 446 mg abirateronа.

Akeega 100 mg/500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg niraparibа u obliku niraparibtosilat hidrata i 500 mg abirateronacetata, što je ekvivalentno 446 mg abirateronа.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 241 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Akeega 50 mg/500 mg filmom obložene tablete
Žućkastonarančaste do žućkastosmeđe ovalne filmom obložene tablete (22 mm x 11 mm) s utisnutom oznakom „N 50 A“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Akeega 100 mg/500 mg filmom obložene tablete
Narančaste ovalne filmom obložene tablete (22 mm x 11 mm) s utisnutom oznakom „N 100 A“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akeega je u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indicirana za:
- liječenje odraslih bolesnika s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) i mutacijama gena *BRCA 1/2* (germinativnim i/ili somatskim) u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy,* ADT).
- liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacijama gena *BRCA 1/2* (germinativnim i/ili somatskim) u kojih kemoterapija nije klinički indicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Akeega plus prednizonom ili prednizolonom trebaju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju raka prostate.

Prije početka liječenja lijekom Akeega u odraslih bolesnika:
- s mHSPC-om mora se utvrditi pozitivan status mutacije gena *BRCA* korištenjem validirane metode testiranja (vidjeti dio 5.1).

- s mCRPC-om mora se utvrditi pozitivan status mutacije gena *BRCA* korištenjem validirane metode testiranja (vidjeti dio 5.1).

Doziranje
Preporučena početna doza lijeka Akeega je 200 mg/1000 mg (dvije tablete niraparib/abirateronacetata od 100 mg/500 mg), primijenjeno kao jedna doza dnevno, svaki dan u približno isto vrijeme (vidjeti odlomak „Način primjene“ u nastavku). Za smanjenje doze dostupna je tableta od 50 mg/500 mg.

U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji otpušta gonadotropin (engl. *gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRH).

Doziranje prednizona ili prednizolona
Akeega se primjenjuje u kombinaciji s 5 mg prednizona ili prednizolona na dan kod mHSPC-a.
Akeega se primjenjuje u kombinaciji s 10 mg prednizona ili prednizolona na dan kod mCRPC-a.

Trajanje liječenja
Bolesnike treba liječiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Akeega, prednizona ili prednizolona, treba je uzeti što je prije moguće istoga dana, a sljedeći dan nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dodatne tablete da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava
Nehematološke nuspojave
U bolesnika u kojih se razviju nehematološke nuspojave ≥ 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti liječenje i odgovarajuće ih terapijski zbrinuti (vidjeti dio 4.4). Liječenje lijekom Akeega ne smije se nastaviti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do 1. stupnja ili početne razine.

Hematološke nuspojave
U bolesnika u kojih se razviju hematološke nuspojave ≥ 3. stupnja ili nepodnošljiva hematološka toksičnost, liječenje lijekom Akeega ne treba odmah obustaviti već privremeno prekinuti i razmotriti potporno liječenje. Liječenje lijekom Akeega treba trajno obustaviti ako se hematološka toksičnost ne vrati na prihvatljivu razinu unutar 28 dana od privremenog prekida primjene lijeka.

Preporuke za prilagodbu doze kod trombocitopenije i neutropenije navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za prilagodbu doze kod trombocitopenije i neutropenije

1. stupanj	Bez promjene, razmotriti tjedno praćenje
2. stupanj	Praćenje najmanje jednom tjedno i razmotriti odgodu primjene lijeka Akeega do oporavka do 1. stupnja ili početne razine.[1] Kad se liječenje lijekom Akeega nastavi, preporučuje se tjedno praćenje tijekom 28 dana nakon ponovnog početka primjene.
≥ 3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Akeega i pratiti najmanje jednom tjedno dok se broj trombocita i neutrofila ne oporavi do 1. stupnja ili početnih vrijednosti.[1] Zatim nastaviti liječenje lijekom Akeega u istoj dozi ili, ako je potrebno, primjenjivati **dvije tablete manje jačine** (50 mg/500 mg). Preporučuje se kontrolirati krvnu sliku jednom tjedno tijekom 28 dana nakon ponovnog uvođenja liječenja ili uvođenja doze **manje jačine** (dvije tablete od 50 mg/500 mg). Prilikom uvođenja doze **manje jačine** molimo pogledajte dio „Preporučeno praćenje“ niže u tekstu za više informacija vezano uz jetrenu funkciju.

Drugi nastup nuspojave ≥ 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Akeega i pratiti najmanje jednom tjedno dok se broj trombocita i/ili neutrofila ne oporavi do 1. stupnja. Zatim nastaviti liječenje **dvjema tabletama manje jačine** (50 mg/500 mg). Preporučuje se praćenje jednom tjedno tijekom 28 dana nakon nastavka liječenja **Akeega tabletama manje jačine.** Prilikom uvođenja doze **manje jačine** (dvije tablete od 50 mg/500 mg) molimo pogledajte dio „Preporučeno praćenje“ niže u tekstu za više informacija vezano uz jetrenu funkciju. Ako je bolesnik već uzimao **Akeega tablete manje jačine (50 mg/500 mg)**, treba razmotriti obustavu liječenja.
Treći nastup nuspojave ≥ 3. stupnja	Trajno obustaviti liječenje.

[1] Tijekom privremenog prekida liječenja lijekom Akeega, liječnik može razmotriti nastavak primjene abirateronacetata i prednizona ili prednizolona radi održavanja dnevne doze abirateronacetata (vidjeti informacije o lijeku za abirateronacetat).

Primjena lijeka Akeega smije se nastaviti tek kad se toksičnost uzrokovana trombocitopenijom i neutropenijom ublaži do 1. stupnja ili vrati na početnu razinu. Liječenje se može nastaviti Akeega tabletama manje jačine od 50 mg/500 mg (2 tablete). Za najčešće nuspojave vidjeti dio 4.8.

Kod anemije ≥ 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Akeega i uvesti potporno liječenje dok se anemija ne ublaži do ≤ 2. stupnja. Ako anemija ne prolazi, potrebno je razmotriti smanjenje doze (dvije tablete od 50 mg/500 mg) u skladu s kliničkom prosudbom. Preporuke za prilagodbu doze kod anemije navedene su u Tablici 2.

Tablica 2: Preporuke za prilagodbu doze kod anemije

1. stupanj	Bez promjene, razmotriti tjedno praćenje.
2. stupanj	Praćenje najmanje jednom tjedno tijekom 28 dana ako je anemija na početku bila ≤ 1. stupnja težine.
≥ 3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Akeega[1] i uvesti potporno liječenje uz praćenje najmanje jednom tjedno dok se anemija ne ublaži do ≤ 2. stupnja. Ako anemija ne prolazi, treba razmotriti smanjenje doze (**dvije tablete manje jačine [50 mg/500 mg]**) u skladu s kliničkom prosudbom. Prilikom uvođenja doze **manje jačine** molimo pogledajte dio "Preporučeno praćenje" niže u tekstu za više informacija vezano uz jetrenu funkciju.
Drugi nastup anemije ≥ 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Akeega, uvesti potporno liječenje i pratiti najmanje jednom tjedno dok se anemija ne ublaži do ≤ 2. stupnja. Zatim nastaviti liječenje **dvjema tabletama manje jačine (50 mg/500 mg)**. Preporučuje se praćenje jednom tjedno tijekom 28 dana nakon nastavka liječenja **Akeega tabletama manje jačine.** Prilikom uvođenja **tableta manje jačine** molimo pogledajte dio "Preporučeno praćenje" niže u tekstu za više informacija vezano uz jetrenu funkciju. Ako je bolesnik već primao **Akeega tablete manje jačine (50 mg/500 mg)**, treba razmotriti obustavu liječenja.
Treći nastup anemije ≥ 3. stupnja	Razmotriti obustavu liječenja lijekom Akeega u skladu s kliničkom prosudbom.

[1] Tijekom privremenog prekida liječenja lijekom Akeega liječnik može razmotriti nastavak primjene abirateronacetata i prednizona ili prednizolona radi održavanja dnevne doze abirateronacetata (vidjeti informacije o lijeku za abirateronacetat).

Hepatotoksičnost
U bolesnika kod kojih se razvije hepatotoksičnost ≥ 3. stupnja (porast vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od pet puta iznad gornje granice normale [GGN]) potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom Akeega i pažljivo pratiti jetrenu funkciju (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se može nastaviti tek nakon što se parametri jetrene funkcije vrate na početne vrijednosti, i to smanjenom dozom od jedne Akeega tablete standardne jačine (što odgovara 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetata). U bolesnika kod kojih se nastavi liječenje potrebno je kontrolirati serumske vrijednosti transaminaza najmanje svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca, a zatim jednom mjesečno. Ako se hepatotoksičnost ponovno javi i pri smanjenoj dozi od 100 mg/500 mg na dan (1 tableta), liječenje lijekom Akeega treba obustaviti.

Ako se u bolesnika tijekom liječenja lijekom Akeega razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta iznad GGN-a), liječenje treba trajno obustaviti.

Liječenje lijekom Akeega treba trajno obustaviti u bolesnika kod kojih se razvije istodobno povišenje ALT-a > 3 × GGN i povišenje ukupnog bilirubina > 2 × GGN, ako nema opstrukcije žučovoda ili drugih uzroka koji bi objasnili istodobno povišenje (vidjeti dio 4.4).

Preporučeno praćenje
Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja, jednom tjedno tijekom prvih mjesec dana, svaka dva tjedna tijekom sljedeća dva mjeseca, zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca sve do kraja liječenja, radi praćenja mogućih klinički značajnih promjena bilo kojeg hematološkog parametra (vidjeti dio 4.4).

Serumske vrijednosti aminostransferaza i ukupnog bilirubina treba odrediti prije početka liječenja te nastaviti kontrolirati svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca do kraja liječenja. Prilikom uvođenja lijeka Akeega manje jačine (dvije tablete od 50 mg/500 mg) nakon privremenog prekida doziranja, potrebno je pratiti funkciju jetre svaka dva tjedna tijekom šest tjedana zbog rizika od povećane izloženosti abirateronu (vidjeti dio 5.2), prije nastavka redovnog praćenja. Serumske vrijednosti kalija treba kontrolirati jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana, a zatim svaka dva mjeseca sve do kraja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvni tlak treba kontrolirati jednom tjedno tijekom prva dva mjeseca, zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca sve do kraja liječenja.

U bolesnika s otprije postojećom hipokalijemijom ili onih u kojih se hipokalijemija razvije tijekom liječenja lijekom Akeega treba razmotriti održavanje razine kalija na ≥ 4,0 mM.

<u>Posebne populacije</u>
Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s otprije postojećim blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti višestrukih doza lijeka Akeega primijenjenih bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili C). Ne može se predvidjeti prilagodba doze. Treba pažljivo procijeniti primjenu lijeka Akeega u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, kod kojih korist mora jasno nadmašivati mogući rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Akeega je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, ali u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti moguću pojavu

sigurnosnih događaja zbog moguće povećane izloženosti niraparibu. Nema podataka o primjeni lijeka Akeega u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi. Akeega se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije smije primjenjivati samo ako korist nadmašuje mogući rizik, a kod bolesnika treba pažljivo pratiti bubrežnu funkciju i moguće nuspojave (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene lijeka Akeega u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene
Akeega je namijenjena za peroralnu primjenu.
Tablete se moraju uzimati kao jedna doza, jedanput na dan. Akeega se mora uzeti na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Za optimalnu se apsorpciju Akeega tablete moraju progutati cijele s vodom te se ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili prije primjene lijeka
Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice pri rukovanju tabletama (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C [vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2]).

Akeega plus prednizon ili prednizolon kontraindicirani su u kombinaciji s liječenjem radijem-223 (Ra-223).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološke nuspojave
U bolesnika liječenih lijekom Akeega prijavljene su hematološke nuspojave (trombocitopenija, anemija i neutropenija) (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se kontrolirati kompletnu krvnu sliku jednom tjedno tijekom prvih mjesec dana, svaka dva tjedna tijekom sljedeća dva mjeseca, zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca sve do kraja liječenja, radi praćenja mogućih klinički značajnih promjena bilo kojeg hematološkog parametra tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Ovisno o laboratorijskim vrijednostima u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebne tjedne kontrole i u drugom mjesecu.

Ako se u bolesnika razvije teška perzistentna hematološka toksičnost, uključujući pancitopeniju, koja se ne povuče unutar 28 dana nakon privremenog prekida primjene, liječenje lijekom Akeega treba obustaviti.

S obzirom na rizik od trombocitopenije, potreban je oprez kad se u bolesnika liječenih lijekom Akeega primjenjuju drugi lijekovi za koje se zna da smanjuju broj trombocita (vidjeti dio 4.8).

Prilikom uvođenja lijeka Akeega manje jačine (dvije tablete od 50 mg/500 mg) nakon privremenog prekida doziranja zbog hematoloških nuspojava, funkciju jetre prvo treba pratiti svaka dva tjedna tijekom šest tjedana zbog rizika od povećane izloženosti abirateronu (vidjeti dio 5.2), prije nego se nastavi s redovnim praćenjem (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija
Akeega može uzrokovati hipertenziju pa otprije postojeća hipertenzija treba biti odgovarajuće kontrolirana prije uvođenja liječenja lijekom Akeega. Krvni tlak treba kontrolirati najmanje jednom tjedno tijekom prva dva mjeseca, zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca tijekom liječenja lijekom Akeega.

Hipokalijemija, retencija tekućine i kardiovaskularne nuspojave zbog prekomjerne razine mineralokortikoida
Akeega može uzrokovati hipokalijemiju i retenciju tekućine (vidjeti dio 4.8) kao posljedicu povišenih vrijednosti mineralokortikoida uslijed inhibicije enzima CYP17 (vidjeti dio 5.1). Istodobna primjena kortikosteroida suprimira djelovanje adrenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), što dovodi do smanjenja incidencije i težine tih nuspojava. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s podležećim medicinskim stanjima koja bi se mogle pogoršati zbog hipokalijemije (npr. bolesnici liječeni srčanim glikozidima) ili retencije tekućine (npr. bolesnici sa zatajenjem srca, teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom te oni s teškim oštećenjem bubrežne funkcije). U bolesnika kod kojih se javila hipokalijemija povezana s liječenjem lijekom Akeega opaženo je produljenje QT intervala. Hipokalijemiju i retenciju tekućine potrebno je korigirati i kontrolirati.

Prije liječenja bolesnika izloženih značajnom riziku od kongestivnog zatajenja srca (npr. onih koji u anamnezi imaju zatajenje srca ili srčane događaje poput ishemijske bolesti srca) potrebno je liječiti zatajenje srca i optimizirati srčanu funkciju. Retenciju tekućine (povećanje tjelesne težine, periferni edem) te druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca treba kontrolirati svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca i jednom mjesečno nakon toga, a abnormalnosti treba korigirati. Lijek Akeega treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću u anamnezi.

Potrebno je optimizirati zbrinjavanje faktora srčanog rizika (uključujući hipertenziju, dislipidemiju i šećernu bolest) u bolesnika liječenih lijekom Akeega te pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma srčane bolesti.

Abirateronacetat, koji je sastavnica lijeka Akeega, povisuje razine mineralokortikoida i nosi rizik od kardiovaskularnih događaja. Prekomjerne razine mineralokortikoida mogu uzrokovati hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tekućine. Prethodna primjena ADT-a i starija dob dodatni su rizici za pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanja AMPLITUDE i MAGNITUDE nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom srčanom bolešću, koja se manifestirala kao infarkt miokarda, arterijski i venski trombotski događaji u proteklih 6 mjeseci, teška ili nestabilna angina, zatajenje srca stupnja II - IV prema NYHA klasifikaciji ili izmjerena ejekcijska frakcija srca < 50%. Potrebno je klinički optimizirati stanje bolesnika koji u anamnezi imaju zatajenje srca i uvesti odgovarajuće liječenje simptoma. U slučaju kliničkog značajnog smanjenja srčane funkcije treba razmotriti obustavu liječenja lijekom Akeega.

Infekcije
U ispitivanjima AMPLITUDE i MAGNITUDE teške infekcije, uključujući COVID-19 sa smrtnim ishodom, češće su se javljale u bolesnika liječenih lijekom Akeega.

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije. Teške infekcije mogu se razviti bez prisutnosti neutropenije i/ili leukopenije.

Plućna embolija (PE)
U ispitivanjima AMPLITUDE i MAGNITUDE, slučajevi PE bili su prijavljeni u bolesnika liječenih lijekom Akeega s većom učestalošću nego u kontrolnih ispitanika. Bolesnici koji imaju PE ili vensku trombozu u anamnezi mogli bi biti izloženi većem riziku od ponovnih događaja. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma PE-a. Ako se pojave kliničke značajke PE-a, bolesnike treba odmah ocijeniti te uvesti odgovarajuće liječenje.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) rijedak je i reverzibilan neurološki poremećaj koji se može manifestirati brzim razvojem simptoma, uključujući napadaje, glavobolju, promijenjen mentalni status, poremećaje vida ili kortikalnu sljepoću, uz koje može i ne mora biti prisutna i hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je oslikavanje mozga, po mogućnosti magnetskom rezonancijom (MR).

Slučajevi PRES-a prijavljeni su u bolesnica koje su primale niraparib (sastavnicu lijeka Akeega) u dozi od 300 mg kao monoterapiju za liječenje raka jajnika. U ispitivanjima AMPLITUDE i MAGNITUDE nije prijavljen nijedan slučaj PRES-a među bolesnicima s rakom prostate liječenima niraparibom u dozi od 200 mg.

U slučaju PRES-a potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom Akeega i uvesti odgovarajuću medicinsku skrb.

Hepatotoksičnost i oštećenje jetrene funkcije
Hepatotoksičnost je prepoznata kao važan rizik kod primjene abirateronacetata, koji je sastavnica lijeka Akeega. Mehanizam hepatotoksičnosti abirateronacetata nije posve razjašnjen. U ispitivanja lijeka Akeega u kombiniranoj terapiji nisu bili uključeni bolesnici s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (prema klasifikaciji Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) ni bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije stadija B i C prema Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji.

U svim kliničkim ispitivanjima lijeka Akeega rizik od hepatotoksičnosti ublažen je neuključivanjem bolesnika koji su na početku imali hepatitis ili značajna odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (serumske vrijednosti ukupnog bilirubina > 1,5 × GGN ili direktnog bilirubina > 1 × GGN te AST ili ALT > 3 × GGN).

U kliničkim su ispitivanjima zabilježena izražena povišenja vrijednosti jetrenih enzima koja su dovela do privremenog prekida primjene ili trajne obustave liječenja, no ona nisu bila česta (vidjeti dio 4.8). Serumske vrijednosti aminotransferaza i ukupnog bilirubina treba izmjeriti prije početka liječenja, svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno tijekom prvih godinu dana i nakon toga svaka dva mjeseca sve do kraja liječenja. Prilikom uvođenja lijeka Akeega manje jačine (dvije tablete od 50 mg/500 mg) nakon privremenog prekida doziranja, potrebno je prvo pratiti funkciju jetre svaka dva tjedna tijekom šest tjedana zbog rizika od povećane izloženosti abirateronu (vidjeti dio 5.2), prije nego se nastavi s redovnim praćenjem. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, treba odmah izmjeriti serumske vrijednosti transaminaza. Povišenje vrijednosti transaminaza u bolesnika liječenih lijekom Akeega treba odmah zbrinuti privremenim prekidom liječenja. Ako u bilo kojem trenutku ALT ili AST porastu više od 5 puta iznad GGN-a, potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom Akeega i pažljivo pratiti jetrenu funkciju. Liječenje se može nastaviti tek nakon što se parametri jetrene funkcije vrate na početne vrijednosti, i to smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Liječenje treba trajno obustaviti u bolesnika kojima ALT ili AST porastu na vrijednosti > 20 × GGN. Liječenje treba trajno obustaviti i u bolesnika kod kojih se razvije istodobno povišenje ALT-a > 3 × GGN i povišenje ukupnog bilirubina > 2 × GGN ako nema opstrukcije žučovoda ili drugih uzroka koji bi objasnili istodobno povišenje.

Ako se u bolesnika u bilo kojem trenutku tijekom liječenja razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta iznad GGN-a), liječenje lijekom Akeega treba trajno obustaviti.

U klinička ispitivanja nisu se uključivali bolesnici s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom; stoga nema podataka koji bi poduprli primjenu lijeka Akeega u toj populaciji.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin > 1,5 × - 3 × GGN) povećava sistemsku izloženost abirateronu i niraparibu (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti višestrukih doza lijeka Akeega kod primjene u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Treba pažljivo procijeniti

primjenu lijeka Akeega u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, kod kojih korist mora jasno nadmašivati mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Akeega se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Hipoglikemija
Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kad se abirateronacetat (sastavnica lijeka Akeega) u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom primjenjivao u bolesnika s otprije postojećom šećernom bolešću liječenih pioglitazonom ili repaglinidom (koji se metaboliziraju posredstvom enzima CYP2C8) (vidjeti dio 4.5). Stoga u bolesnika sa šećernom bolešću treba pratiti vrijednosti šećera u krvi.

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija (MDS/AML)
MDS/AML, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u ispitivanjima kod raka jajnika kod bolesnica koje su primale niraparib (sastavnicu lijeka Akeega) u dozi od 300 mg.

MDS/AML, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u ispitivanjima AMPLITUDE i MAGNITUDE kod bolesnika s rakom prostate koji su primali niraparib u dozi od 200 mg i abirateronacetat u dozi od 1000 mg u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.

U slučaju sumnje na MDS/AML ili kod dugotrajnih hematoloških toksičnosti koje se ne povuku nakon privremenog prekida primjene ili smanjenja doze, bolesnika treba uputiti hematologu radi daljnje obrade. Ako se potvrdi MDS/AML, potrebno je trajno obustaviti primjenu lijeka Akeega i uvesti odgovarajuće liječenje.

Prekid primjene kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija
Ako se kod bolesnika prekine primjena prednizona ili prednizolona, preporučuje se oprez i potreban je nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije. Ako se liječenje lijekom Akeega nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, bolesnike treba pratiti zbog mogućih simptoma prekomjerne razine mineralokortikoida (vidjeti prethodno navedene informacije).

U bolesnika liječenih prednizonom ili prednizolonom koji su izloženi neuobičajenom stresu može biti indicirana primjena povišene doze kortikosteroida prije, tijekom i nakon stresne situacije.

Gustoća kostiju
Muškarci s uznapredovalim metastatskim rakom prostate mogu imati smanjenu gustoću kostiju. Primjena abirateronacetata (sastavnice lijeka Akeega) u kombinaciji s glukokortikoidom mogla bi pojačati taj učinak.

Povećan rizik od prijeloma i smrti kod primjene u kombinaciji s radij-223 (Ra-223) dikloridom
Liječenje lijekom Akeega plus prednizonom ili prednizolonom u kombinaciji s Ra-223 kontraindicirano je (vidjeti dio 4.3) zbog povećanog rizika od prijeloma i trenda povećane smrtnosti među asimptomatskim ili blago simptomatskim bolesnicima s rakom prostate, opaženog u kliničkim ispitivanjima abirateronacetata, sastavnice lijeka Akeega.

Preporučuje se ne uvoditi Ra-223 kao sljedeću terapiju najmanje pet dana nakon posljednje primjene lijeka Akeega u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.

Hiperglikemija
Primjena glukokortikoida mogla bi povećati hiperglikemiju, pa u bolesnika sa šećernom bolešću treba često mjeriti razine šećera u krvi.

Učinci na skeletne mišiće
U bolesnika liječenih lijekom Akeega nisu zabilježeni slučajevi miopatije ni rabdomiolize. U ispitivanjima primjene abirateronacetata (sastavnice lijeka Akeega) u monoterapiji većina se slučajeva razvila unutar prvih šest mjeseci liječenja te se povukla nakon prekida primjene abirateronacetata. Preporučuje se oprez u bolesnika istodobno liječenih lijekovima za koje se zna da su povezani s miopatijom/rabdomiolizom.

Interakcije s drugim lijekovima
Zbog rizika od smanjene izloženosti abirateronu mora se izbjegavati primjena snažnih induktora CYP3A4 tijekom liječenja, osim ako ne postoji nijedna druga terapijska mogućnost (vidjeti dio 4.5).

Laktoza i natrij
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije
Nije provedeno nijedno kliničko ispitivanje u kojem bi se ocijenile interakcije između lijeka Akeega i drugih lijekova. Interakcije utvrđene u ispitivanjima pojedinačnih sastavnica lijeka Akeega (niraparib i abirateronacetata) određuju interakcije koje bi se mogle javiti uz lijek Akeega.

Učinci drugih lijekova na niraparib ili abirateronacetat
Induktori i inhibitori enzima CYP3A4
Abirateron je supstrat enzima CYP3A4. U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika prethodno liječenih snažnim induktorom CYP3A4 rifampicinom u dozi od 600 mg na dan tijekom šest dana, nakon čega je primijenjena jednokratna doza abirateronacetata od 1000 mg, srednja vrijednost AUC_{∞} abiraterona u plazmi smanjila se za 55%. Tijekom liječenja lijekom Akeega treba izbjegavati primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, gospine trave [*Hypericum perforatum*]), osim kad ne postoji nijedna druga terapijska mogućnost (vidjeti dio 4.4).

U zasebnom kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, istodobna primjena ketokonazola, koji je snažan inhibitor CYP3A4, nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku abiraterona.

Učinci niraparib ili abirateronacetata na druge lijekove
Supstrati enzima CYP2D6
Abirateron je inhibitor CYP2D6. U kliničkom ispitivanju provedenom radi utvrđivanja učinaka abirateronacetata plus prednizona (AAP) na jednokratnu dozu supstrata CYP2D6 dekstrometorfana, sistemska izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta. AUC_{24} dekstrorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećao se za približno 33%. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova uskog terapijskog indeksa koji se metaboliziraju posredstvom CYP2D6. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP2D6 uključuju metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol.

Supstrati enzima CYP2C8
Abirateron je inhibitor CYP2C8. U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, AUC pioglitazona (supstrata enzima CYP2C8) povećao se za 46%, dok se AUC spojeva M-III i M-IV, koji su aktivni metaboliti pioglitazona, u oba slučaja smanjio za 10% kad se pioglitazon primijenio zajedno s jednom dozom abirateronacetata od 1000 mg. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti povezane sa supstratom CYP2C8 uskog terapijskog indeksa ako se on primjenjuje istodobno s lijekom Akeega, zbog učinaka sastavnice abirateronacetata. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Farmakodinamičke interakcije
Nije se ispitivala primjena lijeka Akeega zajedno s cjepivima ili imunosupresivima.

Podaci o primjeni niraparib u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima su ograničeni. Potreban je oprez ako se Akeega primjenjuje u kombinaciji sa živim ili živim atenuiranim cjepivima, imunosupresivima ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Primjena s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval
Budući da terapija androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, potreban je oprez kad se Akeega primjenjuje zajedno s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

Primjena sa spironolaktonom
Spironolakton se vezuje za androgeni receptor te može povisiti razine prostata specifičnog antigena (PSA). Istodobna primjena s lijekom Akeega se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena
Nije poznato izlučuju li se sastavnice lijeka Akeega ili njihovi metaboliti u spermu.

Tijekom liječenja i još četiri mjeseca nakon posljednje doze lijeka Akeega:
- bolesnik mora koristiti prezervativ ako ima spolne odnose s trudnicom.
- bolesnik mora koristiti prezervativ u kombinaciji s još jednom učinkovitom metodom kontracepcije ako ima spolne odnose sa ženom reproduktivne dobi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća
Akeega nije namijenjena za primjenu u žena (vidjeti dio 4.3).

Nema podataka o primjeni lijeka Akeega u trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja obiju sastavnica te nalaze iz ispitivanja abirateronacetata na životinjama, Akeega može izazvati oštećenja ploda. Nisu provedena ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti nirapariba u životinja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje
Akeega nije namijenjena za primjenu u žena.

Plodnost
Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Akeega na plodnost. U ispitivanjima na životinjama zabilježena je smanjena plodnost mužjaka kod primjene nirapariba ili abirateronacetata, no ti su učinci bili reverzibilni nakon što je njihova primjena prekinuta (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Akeega umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju lijek Akeega mogu se javiti astenija, umor, omaglica ili poteškoće s koncentracijom. Bolesnici trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sveukupan sigurnosni profil lijeka Akeega temelji se na objedinjenim podacima iz dvaju kliničkih ispitivanja faze 3 u kojima je sudjelovalo 559 bolesnika (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE, 1. kohorta [n=212]). Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja koje su se javile u > 10% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP bile su anemija (51,9%), hipertenzija (40,1%), umor (39,7%), mišićno-koštana bol (35,8%), konstipacija (34,7%), mučnina (28,6%), hipokalijemija (22,0%), trombocitopenija (20,9%), neutropenija (19,7%), edem (18,1%), infekcije dišnih putova (17,7%), dispneja (16,6%), povraćanje (15,7%), smanjen tek (15,0%), leukopenija (14,5%), navale vrućine (14,1%), omaglica (14,0%), smanjenje tjelesne težine (14,0%), bol u abdomenu (13,4%), hiperglikemija (13,4%), nesanica (13,1%), proljev (12,3%), limfopenija (12,2%), glavobolja (12,0%), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (11,8%), infekcija

mokraćnih putova (11,8%) i kašalj (10,4%). Najčešće opažene nuspojave 3. - 4. stupnja bile su anemija (29,7%), hipertenzija (22,7%), hipokalijemija (9,3%), neutropenija (8,4%), trombocitopenija (7,5%) i limfopenija (5,2%).

Tablični prikaz nuspojava
Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema kategoriji učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/ 10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije dišnih putova[1], infekcija mokraćnih putova[2]
	često	pneumonija, infekcija probavnog sustava[3], sepsa[4]
	manje često	kožna infekcija[5], konjunktivitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija, trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
	nepoznato	pancitopenija[6]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost[7]
Endokrini poremećaji	nepoznato	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda[8]
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek, hipokalijemija, hiperglikemija
	često	poremećaji metabolizma lipida[9]
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
	često	depresija, anksioznost, stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, glavobolja
	često	letargija, poremećaj kognitivne funkcije, disgeuzija[10]
	nepoznato	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)[6]
Srčani poremećaji	često	zatajenje srca[11], aritmija[12], angina pektoris[13], tahikardija[14], palpitacije
	manje često	infarkt miokarda[15]
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija[16], navale vrućine
	nepoznato	hipertenzivna kriza[6]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja[17], kašalj
	često	plućna embolija, epistaksa
	manje često	pneumonitis
	nepoznato	alergijski alveolitis[8]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	konstipacija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu[18], proljev
	često	gastritis, distenzija abdomena, dispepsija, stomatitis, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija
	manje često	zatajenje jetre, hepatitis[19]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip[20], pruritus, reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol[21]
	nepoznato	rabdomioliza[8], miopatija[8]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	hematurija, akutno oštećenje bubrega
	manje često	krvarenje u mokraćnoj cijevi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor[22], edem[23]
	često	bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem
	manje često	bol u prsnom košu, upala sluznice

Pretrage	vrlo često	smanjenje tjelesne težine, povišene vrijednosti kreatinina u krvi
	često	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a
	manje često	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	prijelomi[24]

[1] Uključuje infekciju gornjih dišnih putova, infekciju donjih dišnih putova, laringitis, rinitis, bronhitis, nazofaringitis, virusnu infekciju dišnih putova, laringofaringitis, virusnu infekciju gornjih dišnih putova

[2] Uključuje cistitis

[3] Uključuje gastroenteritis, virusni gastroenteritis, gljivični ezofagitis, ezofagusnu kandidijazu, orofaringealnu kandidijazu

[4] Uključuje urosepsu

[5] Uključuje streptokoknu infekciju

[6] Nije opaženo uz lijek Akeega. Prijavljeno kod monoterapije niraparibom.

[7] Preosjetljivost bez anafilaksije opažena je u ispitivanju AMPLITUDE. Anafilaktičke reakcije nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Akeega, već kod monoterapije niraparibom nakon stavljanja lijeka u promet.

[8] Nije opaženo uz lijek Akeega. Prijavljeno kod monoterapije abirateronom nakon stavljanja lijeka u promet.

[9] Uključuje hiperkolesterolemiju, hipertrigliceridemiju, dislipidemiju

[10] Uključuje poremećaj osjeta okusa

[11] Uključuje akutno zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, plućno srce, disfunkciju lijeve klijetke

[12] Uključuje fibrilaciju atrija, ekstrasistole, supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularne ekstrasistole, sinusnu aritmiju

[13] Uključuje bolest koronarnih arterija, akutni koronarni sindrom

[14] Uključuje sinusnu tahikardiju, atrijsku tahikardiju

[15] Uključuje ishemiju miokarda

[16] Uključuje sistoličku hipertenziju

[17] Uključuje dispneju pri naporu

[18] Uključuje bol u gornjem dijelu abdomena, bol u donjem dijelu abdomena

[19] Uključuje poremećaj jetrene funkcije, akutni hepatitis, fulminantni hepatitis, hepatičku citolizu, hepatotoksičnost

[20] Uključuje eritem, dermatitis, makulopapularni osip, pruritički osip

[21] Uključuje artralgiju, bol u leđima, mialgiju, mišićno-koštanu nelagodu

[22] Uključuje asteniju

[23] Uključuje periferni edem, oticanje, edem lica, periferno oticanje i oticanje lica

[24] Uključuje osteoporozu, prijelom rebra, prijelom vrata bedrene kosti, prijelom bedrene kosti, prijelom gležnja, prijelom nadlaktične kosti, prijelom lisne kosti, prijelom donjeg ekstremiteta, prijelom prsne kosti, stresni prijelom, prijelom gornjeg ekstremiteta, prijelom acetabula, prijelom palčane kosti, prijelom prsnog kralješka, prijelom goljenične kosti

<u>Opis odabranih nuspojava</u>

Odabrane nuspojave opisane u nastavku temelje se na objedinjenim podacima iz dvaju kliničkih ispitivanja faze 3 u kojima je sudjelovalo 559 bolesnika (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE, 1. kohorta [n=212]).

Hematološke toksičnosti

Hematološke toksičnosti (anemija, trombocitopenija i neutropenija), uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, najčešće su nuspojave koje se mogu pripisati niraparibu (sastavnici lijeka Akeega). Te su se toksičnosti obično javljale unutar prva tri mjeseca liječenja, a incidencija im se s vremenom smanjivala.

U ispitivanjima MAGNITUDE i AMPLITUDE uključni kriteriji bili su sljedeći hematološki parametri: apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1500 stanica/µl, trombociti ≥ 100 000 stanica/µl i hemoglobin ≥ 9 g/dl. Hematološke nuspojave zbrinjavale su se laboratorijskim praćenjem i prilagodbama doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Anemija
Anemija je bila najčešća nuspojava (51,9%) i najčešće opažen događaj 3. - 4. stupnja (29,7%). Anemija je nastupila rano tijekom liječenja (medijan vremena do nastupa: 64,5 dana). Primjena lijeka privremeno je prekinuta u 26,1%, a doza smanjena u 13,6% bolesnika. U 25,9% bolesnika anemija se zbrinjavala najmanje jednom transfuzijom eritrocita. Liječenje je obustavljeno u 2,5% bolesnika.

Trombocitopenija
Trombocitopenija je prijavljena u 20,9% liječenih bolesnika, dok se trombocitopenija 3. - 4. stupnja javila u njih 7,5%. Medijan vremena od prve doze do prvog nastupa iznosio je 56 dana. Trombocitopenija se zbrinjavala prilagodbom doze (privremeni prekid primjene u 9,5% slučajeva, smanjenje doze u 1,6% slučajeva) te transfuzijom trombocita (2,1%) kad je to bilo prikladno (vidjeti dio 4.2). Liječenje je obustavljeno u 0,5% bolesnika. Trombocitopenija i epizode krvarenja koje nisu bile opasne po život zabilježene su u 2,3% bolesnika.

Neutropenija
Neutropenija je prijavljena u 19,7% bolesnika, dok se neutropenija 3. - 4. stupnja javila u njih 8,4%. Medijan vremena od prve doze do prve prijave neutropenije iznosio je 58 dana. Neutropenija je dovela do privremenog prekida primjene u 8,9% bolesnika, a do smanjenja doze u njih 1,3%. Liječenje je obustavljeno u 0,4% bolesnika. Neutropenija i infekcija prijavljene su u 2,5% bolesnika.

Hipertenzija
Budući da je hipertenzija nuspojava obiju sastavnica lijeka Akeega, bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom (perzistentan sistolički krvni tlak [KT] ≥ 160 mmHg ili dijastolički KT ≥ 100 mmHg) nisu bili uključeni ni u jedno ispitivanje kombinirane terapije.

Hipertenzija je prijavljena u 40,6% bolesnika, od kojih je njih 22,9% imalo hipertenziju ≥ 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa hipertenzije iznosio je 70 dana. Hipertenzija se zbrinjavala dodatnim lijekovima.

Bolesnicima treba provjeriti krvni tlak prije uvođenja lijeka Akeega te ga kontrolirati tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Srčani događaji
Incidencija srčanih poremećaja (svih stupnjeva) kao štetnih događaja koji su se javili tijekom liječenja bila je slična u skupini koja je primala niraparib plus AAP i onoj koja je primala placebo plus AAP, osim u kategoriji aritmija, u kojoj su štetni događaji zabilježeni u 17,2% bolesnika koji su primali niraparib plus AAP te 7,9% onih koji su primali placebo plus AAP (vidjeti dio 4.4). Veća učestalost aritmija velikim se dijelom pripisuje događajima niskog stupnja težine koji su uključivali palpitacije, tahikardije i atrijske aritmije. Medijan vremena do nastupa događaja aritmije iznosio je 150,5 dana u skupini koja je primala niraparib plus AAP te 233,5 dana u onoj koja je primala placebo plus AAP. Događaji aritmije povukli su se u 70,8% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP i 72,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo plus AAP.

Incidencija zatajenja srca (skupni pojam) iznosila je 4,7% uz niraparib plus AAP te 1,8% uz placebo plus AAP. Medijan vremena do nastupa zatajenja srca iznosio je 359,5 dana u skupini koja je primala niraparib plus AAP te 165,5 dana u onoj koja je primala placebo plus AAP. Događaji zatajenja srca povukli su se u 42,3% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP te 40% bolesnika u onoj koja je primala placebo plus AAP.

Incidencija ishemijske bolesti srca (skupni pojam) iznosila je 5,4% uz niraparib plus AAP te 5,0% uz placebo plus AAP. Ishemijska bolest srca uključivala je anginu, bolest ili stenozu koronarne arterije, infarkt miokarda, odstupanja u laboratorijskim nalazima (primjerice povišene vrijednosti troponina) i promjene na elektrokardiogramu koje odgovaraju ishemijskoj bolesti srca. Medijan vremena do nastupa ishemijske bolesti srca iznosio je 237,5 dana u skupini koja je primala niraparib plus AAP te 322,5 dana u onoj koja je primala placebo plus AAP. Događaji ishemijske bolesti srca povukli su se u 73,3% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP i 67,9% bolesnika u skupini koja je primala placebo plus AAP.

Hepatotoksičnost
Sveukupna incidencija hepatotoksičnosti bila je slična uz niraparib plus AAP (13,6%) i placebo plus AAP (17,5%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Većina tih događaja bila su povišenja vrijednosti aminotransferaza niskog stupnja. Događaji 3. stupnja javili su se u 2,0% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP, dok su se događaji 4. i 5. stupnja javili u po jednog bolesnika (0,2%). Incidencija ozbiljnih štetnih događaja iznosila je 0,7%. Medijan vremena do nastupa hepatotoksičnosti iznosio je 43 dana. Hepatotoksičnost se zbrinjavala privremenim prekidom primjene u 2,0% bolesnika te smanjenjem doze u 0,7% bolesnika. Liječenje je obustavljeno u 0,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja lijekom Akeega. U slučaju predoziranja liječnici se trebaju pridržavati općih potpornih mjera i liječiti bolesnike simptomatski, što uključuje praćenje zbog moguće pojave aritmija, hipokalijemije te znakova i simptoma retencije tekućine. Također treba ocijeniti jetrenu funkciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XK52

Mehanizam djelovanja
Akeega je kombinacija nirapariba, inhibitora poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP), i abirateronacetata (predlijeka abiraterona), inhibitora enzima CYP17, koja u bolesnika s metastatskim rakom prostate i mutacijama gena za HRR ciljano djeluje na dva elementa o kojima ovisi onkogeneza.

Niraparib
Niraparib je inhibitor enzima poli(ADP-riboza) polimeraza (PARP), PARP-1 i PARP-2, koje igraju ulogu u popravku DNA. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da bi citotoksičnost inducirana niraparibom mogla uključivati inhibiciju enzimske aktivnosti PARP enzima i pojačano stvaranje kompleksa PARP-DNA, što dovodi do oštećenja DNA, apoptoze i stanične smrti.

Abirateronacetat
Abirateronacetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Konkretno, abirateron selektivno inhibira enzim 17α-hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj se enzim eksprimira u tkivu testisa i nadbubrežnih žlijezda te tumorskom tkivu prostate, gdje je neophodan za biosintezu androgena. CYP17 katalizira pretvorbu pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona (DHEA odnosno androstendion) 17α-hidroksilacijom i cijepanjem veze C17,20. Inhibicija enzima CYP17 također dovodi do povećane proizvodnje mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti dio 4.4).

Rak prostate osjetljiv na androgene reagira na liječenje kojim se snizuju razine androgena. Terapije androgenom deprivacijom, kao što su liječenje analozima hormona koji otpušta luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) ili orhidektomija, smanjuju proizvodnju androgena u testisima, ali ne utječu na proizvodnju androgena u nadbubrežnim žlijezdama ni tumoru. Liječenje abirateronacetatom snizuje serumske vrijednosti testosterona do nemjerljivih razina (u tržišno dostupnim testovima) kad se primjenjuje u kombinaciji s analozima LHRH-a (ili orhidektomijom).

Farmakodinamički učinci

Abirateronacetat

Abirateron snizuje serumske vrijednosti testosterona i drugih androgena na razine niže od onih koje se postižu samo analozima LHRH-a ili orhidektomijom. To je posljedica selektivne inhibicije enzima CYP17, koji je neophodan za biosintezu androgena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Akeega ustanovljena je u dvama randomiziranim, placebom kontroliranim, multicentričnim kliničkim ispitivanjima faze 3: ispitivanju AMPLITUDE (ispitivanje 67652000PCR3002) provedenom u bolesnika s mHSPC-om i ispitivanju MAGNITUDE (ispitivanje 64091742PCR3001) provedenom u bolesnika s mCRPC-om.

Liječenje bolesnika s mHSPC-om i mutacijama gena BRCA 1/2

AMPLITUDE je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze 3 provedeno radi ocjene liječenja kombinacijom niraparib (200 mg) i abirateronacetata (1000 mg) plus prednizona (5 mg) jednom dnevno u odnosu na AAP kao standardno liječenje u 696 bolesnika s mHSPC-om i odabranim mutacijama gena za HRR. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za peroralnu primjenu jednom dnevno niraparib plus AAP-a (N=348) ili placeba plus AAP-a (N=348). Randomizacija je bila stratificirana prema mutaciji gena za HRR (mutacija gena *BRCA2* ili *CDK12* ili bilo koja druga patološka promjena), prethodnoj primjeni docetaksela za mHSPC (da ili ne) i volumenu bolesti pri probiru (velik ili malen). Liječenje je trajalo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Bolesnici s mHSPC-om i odabranim mutacijama gena za HRR mogli su prethodno primati docetaksel tijekom ≤ 6 ciklusa, AAP tijekom ≤ 45 dana, ADT tijekom ≤ 6 mjeseci i ketokonazol tijekom najviše 2 tjedna. Bolesnici su se također mogli podvrgnuti 1 ciklusu zračenja i 1 kirurškoj intervenciji radi kontrole simptoma raka prostate. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici sa karcinomom malih stanica ili neuroendokrinim karcinomom prostate. Uzorci plazme, krvi i/ili tumorskog tkiva svih bolesnika testirali su se validiranim testovima tehnologijom sekvenciranja nove generacije kako bi se utvrdio status germinativnih i/ili somatskih mutacija gena za HRR. Uključeno je 696 bolesnika s mutacijom najmanje jednog od sljedećih gena (348 primalo je lijek Akeega): *BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L*. U ispitivanje je uključeno 387 ispitanika s mutacijom gena *BRCA1/2* (191 primao je lijek Akeega). U ispitivanje je uključeno i dodatnih 309 bolesnika s mutacijama drugih gena (*BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L*) (157 primalo je lijek Akeega). Pri uključivanju u ispitivanje funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status iznosio je 0 u 68,0% bolesnika, 1 u 31,0% bolesnika i 2 u 1,0% bolesnika. Većina bolesnika primala je terapiju deprivacije androgena primjenom analoga GnRH-a (95,3%), dok je u njih 6,5% prijavljena kirurška kastracija obostranom orhidektomijom. Bolesnici koji prethodno nisu bili podvrgnuti orhidektomiji nastavili su primati osnovnu ADT uz primjenu analoga GnRH-a.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez radiološke progresije bolesti (engl. *radiographic progression free survival*, rPFS), koje se definiralo kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve radiološke progresije bolesti prema ocjeni ispitivača ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Radiološka progresija odnosila se na prvi nastup progresije utvrđene oslikavanjem kostiju (prema kriterijima Radne skupine za rak prostate 3) ili lezija mekog tkiva utvrđenih CT ili MR oslikavanjem (prema verziji 1.1 RECIST kriterija). Vrijeme do simptomatske progresije bolesti (engl. *time to symptomatic progression,* TSP) definiralo se kao vrijeme od randomizacije do simptomatske progresije, koja je uključivala primjenu radioterapije vanjskim snopom zbog skeletnih ili zdjeličnih simptoma, događaje pobola povezanog s rakom, uvođenje nove sistemske protutumorske terapije i druge postupke povezane s rakom. Mjere ishoda formalno su se testirale sljedećim redoslijedom: rPFS, TSP pa ukupno preživljenje (engl. *overall survival,* OS) i bile su kontrolirane za multiplicitet.

Obje liječene skupine u ispitivanju AMPLITUDE bile su usporedive s obzirom na demografske i početne značajke bolesnika. Sveukupno je medijan dobi na početku ispitivanja iznosio 67 godina (raspon: 41 - 92), a 20,9% bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Ispitivanu je populaciju činilo 69,5% bijelaca, 23,8% Azijaca i 3,6% crnaca ili Afroamerikanaca. Hispansko ili latinoameričko etničko porijeklo prijavljeno je u 12% bolesnika. Pri postavljanju dijagnoze medijan vrijednosti PSA iznosio je 107,00 ug/l (raspon: 0,1 - 15 900,0), a većina (82,2%) bolesnika imala je Gleasonov zbroj ≥ 8. Pri uključivanju u ispitivanje 98,2% bolesnika imalo je koštane metastaze, njih 40,8% imalo je samo koštane metastaze (bez drugih metastatskih sijela bolesti), 16,5% imalo je visceralne metastaze (metastaze u organima kao što su jetra, pluća ili nadbubrežna žlijezda), a 49,6% imalo je metastaze u limfnim čvorovima. Većina bolesnika imala je bolest velikog volumena (79,1%), dok je njih 20,9% imalo bolest malog volumena. U 16,0% bolesnika prijavljeno je prethodno liječenje docetakselom. Lijekovima s poštednim učinkom na kosti (bisfosfonatima ili denosumabom) liječilo se 24,1% bolesnika u skupini koja je primala niraparib plus AAP i njih 23,0% u skupini koja je primala placebo plus AAP.

U populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* opaženo je statistički značajno poboljšanje u rPFS-u prema ocjeni ispitivača u ispitanika koji su primali niraparib plus AAP u odnosu na one koji su primali placebo plus AAP. Ključni rezultati za djelotvornost u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* prikazani su u Tablici 4. Kaplan-Meierove krivulje za rPFS i OS prema ocjeni ispitivača u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* prikazane su na Slici 1 odnosno Slici 2.

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* u ispitivanju AMPLITUDE

Mjere ishoda	**Akeega+P[1] (N=191)**	**Placebo+AAP[1] (N=196)**
Preživljenje bez radiološke progresije bolesti[2]		
Događaji	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Medijan (95% CI) vremena do događaja (mjeseci)	NP (41,20; NP)	25,99 (22,11; 41,17)
Omjer hazarda (95% CI)	0,515 (0,370; 0,717)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Vrijeme do simptomatske progresije bolesti[3]		
Događaji	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Medijan (95% CI) vremena do događaja (mjeseci)	NP (NP; NP)	NP (39,72; NP)
Omjer hazarda (95% CI)	0,444 (0,290; 0,681)	
p-vrijednost	0,0001	
Ukupno preživljenje[4]		
Događaji	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Medijan (95% CI) vremena do događaja (mjeseci)	52,01 (44,98; NP)	47,61 (39,36; NP)
Omjer hazarda (95% CI)	0,799 (0,576; 1,109)	

[1] P = prednizon ili prednizolon

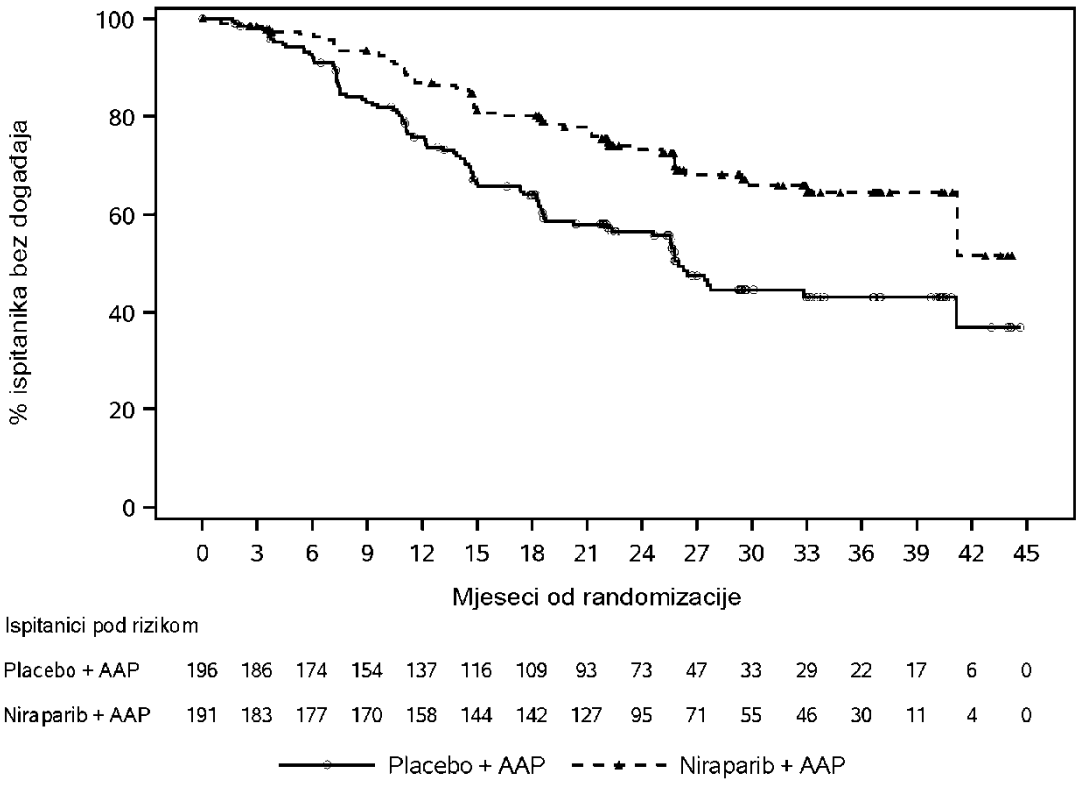
[2] Primarna analiza, za koju je završni datum prikupljanja kliničkih podataka bio 7. siječnja 2025. godine, a medijan praćenja iznosio 30,7 mjeseci

[3] Prva interim analiza, za koju je završni datum prikupljanja kliničkih podataka bio 7. siječnja 2025. godine, a medijan praćenja iznosio 30,7 mjeseci

[4] Druga interim analiza, za koju je završni datum prikupljanja kliničkih podataka bio 3. listopada 2025. godine, a medijan praćenja iznosio 40,4 mjeseca

NP = ne može se procijeniti

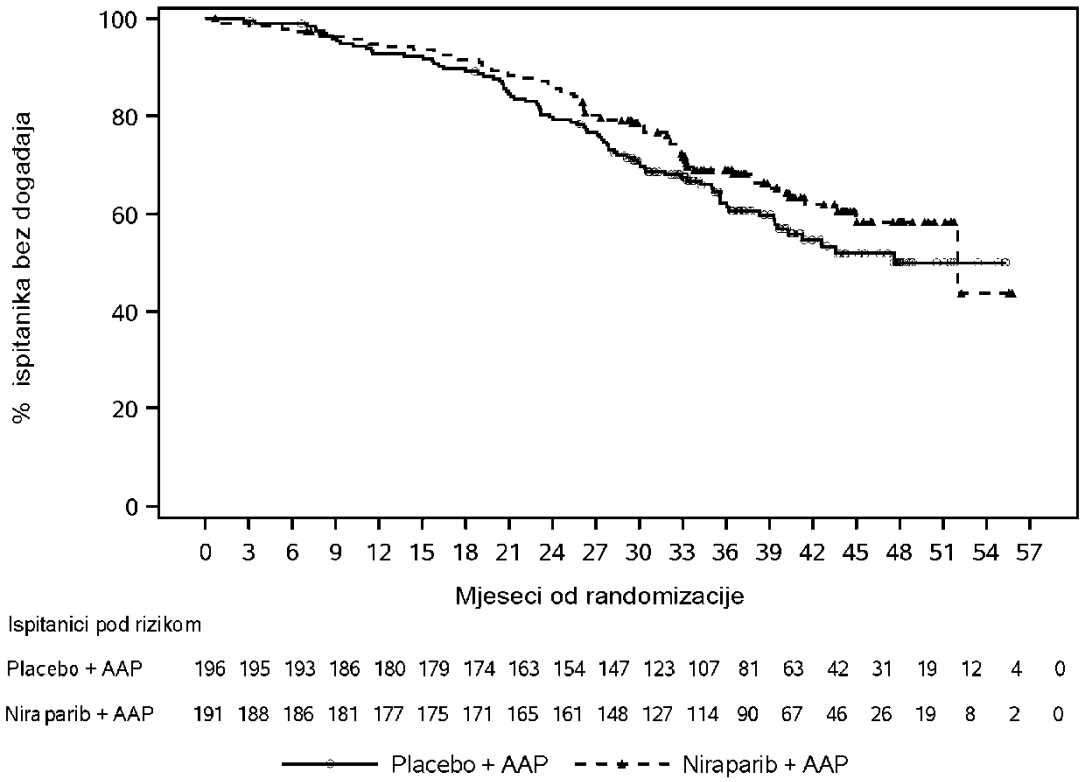
Slika 1: **Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez radiološke progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* (AMPLITUDE, primarna analiza)**



Ispitanici pod rizikom

Placebo + AAP	196	186	174	154	137	116	109	93	73	47	33	29	22	17	6	0
Niraparib + AAP	191	183	177	170	158	144	142	127	95	71	55	46	30	11	4	0

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* (AMPLITUDE, druga interim analiza)



Prva linija liječenja bolesnika s mCRPC-om i mutacijama gena BRCA1/2
MAGNITUDE je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u kojem se ocjenjivala svakodnevna primjena kombinacije niraparib (200 mg) i abirateronacetata (1000 mg) plus prednizona (10 mg) u odnosu na AAP kao standardno liječenje. Podaci o djelotvornosti temelje se na 1. kohorti, koja je uključivala 423 bolesnika s mCRPC-om i odabranim mutacijama gena za HRR, koji su randomizirani (1:1) za svakodnevnu peroralnu primjenu niraparib plus AAP-a (N=212) ili placeba plus AAP-a (N=211). Liječenje je trajalo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s mCRPC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za mCRPC, uz izuzetak prethodne kratkotrajne primjene AAP-a (u trajanju do 4 mjeseca) i trenutnog liječenja ADT-om. Uzorci plazme, krvi i/ili tumorskog tkiva svih bolesnika testirali su se validiranim testovima tehnologijom sekvenciranja nove generacije kako bi se utvrdio status germinativnih i/ili somatskih mutacija gena za HRR. U ispitivanje je uključeno 225 ispitanika s mutacijom gena *BRCA1/2* (njih 113 primalo je lijek Akeega). U ispitivanje je uključeno i dodatnih 198 bolesnika s mutacijama drugih gena (*ATM*, *CHEK2*, *CDK12*, *PALB2*, *FANCA*, *BRIP1*, *HDAC2*) (njih 99 primalo je lijek Akeega).

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez radiološke progresije bolesti (rPFS) prema slijepom pregledu neovisnog središnjeg radiološkog povjerenstva (engl. *blinded independent central radiology*, BICR) na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) (za meke lezije i lezije mekog tkiva) i kriterija Radne skupine za rak prostate 3 (engl. *Prostate Cancer Working Group-3*, PCWG-3) (za koštane lezije). Vrijeme do simptomatske progresije bolesti (TSP), vrijeme do citotoksične kemoterapije (engl. *time to cytotoxic chemotherapy,* TCC) i ukupno preživljenje (OS) uključeni su kao sekundarne mjere ishoda za djelotvornost.

U cijeloj HRR populaciji, primarni rezultati djelotvornosti s medijanom praćenja od 18,6 mjeseci pokazali su statistički značajno poboljšanje rPFS-a procijenjenog BICR-om s HR = 0,729 (95% CI: 0,556; 0,956; p=0,0217).

U Tablici 5 sažeto su prikazane demografske i početne značajke BRCA bolesnika uključenih u prvu kohortu ispitivanja MAGNITUDE. Medijan PSA pri postavljanju dijagnoze iznosio je 41,07 ug/l (raspon: 01 - 12 080). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Svi bolesnici koji prethodno nisu bili podvrgnuti orhidektomiji nastavili su primati osnovnu terapiju deprivacije androgena primjenom analoga GnRH-a.

Tablica 5: Sažeti prikaz demografskih i početnih značajki u MAGNITUDE ispitivanju 1. kohorta (BRCA)

	Akeega+P[1] N = 113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N = 112 n (%)**	**Ukupno N = 225 n (%)**
Dob (godine)			
< 65	39 (34,5)	37 (33,0)	76 (33,8)
≥ 65 - 74	44 (38,9)	52 (46,4)	96 (42,7)
≥ 75	30 (26,5)	23 (20,5)	53 (23,6)
Medijan	67,0	68,0	68,0
Raspon	45-100	43-88	43-100
Rasa			
Bijelci	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Azijci	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Crnci	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Nepoznato	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikacijski faktori			
Prethodna kemoterapija temeljena na taksanu	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Prethodna terapija s ciljanim djelovanjem na androgene receptore	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Prethodna primjena AAP-a	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Početne značajke bolesti			
Gleasonov zbroj ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Zahvaćenost kostiju	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Visceralna bolest (jetra, pluća, nadbubrežna žlijezda, drugo)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastatski stadij pri prvoj dijagnozi (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Medijan vremena od prve dijagnoze do randomizacije (godine)	2,00	2,31	2,26
Medijan vremena od mCRPC-a do prve doze (godine)	0,27	0,28	0,27
Početni rezultat Kratkog upitnika o boli (BPI SF) (zadnji rezultat prije prve doze) 0 1 – 3 > 3	 57 (50,4) 51 (45,1) 5 (4,4)	 57 (50,9) 40 (35,7) 15 (13,4)	 114 (50,7) 91 (40,4) 20 (8,9)
ECOG funkcionalni status 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	 149 (66,2) 76 (33,8)

[1] P = prednizon ili prednizolon

Opaženo je statistički značajno produljenje rPFS-a prema ocjeni BICR-a u primarnoj analizi BRCA ispitanika liječenih niraparibom plus AAP u odnosu na BRCA ispitanike liječene placebom plus AAP. Ključni rezultati djelotvornosti u populaciji ispitanika s mutacijom gena BRCA prikazani su u

Tablici 6. Kaplan-Meierove krivulje za rPFS a prema ocjeni BICR-a u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* prikazane su na Slici 3.

Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u populaciji ispitanika s mutacijom gena *BRCA* iz ispitivanja MAGNITUDE

Mjere ishoda	**Akeega+P[1] (N=113)**	**Placebo+AAP[1] (N=112)**
Preživljenje bez radiološke progresije bolesti[2]		
Događaj progresije bolesti ili smrt (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	16,6 (13,9; NP)	10,9 (8,3; 13,8)
Omjer hazarda (95% CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-vrijednost	0,0014	
Ukupno preživljenje[3]		
Omjer hazarda (95% CI)	0,788 (0,554; 1,120)	

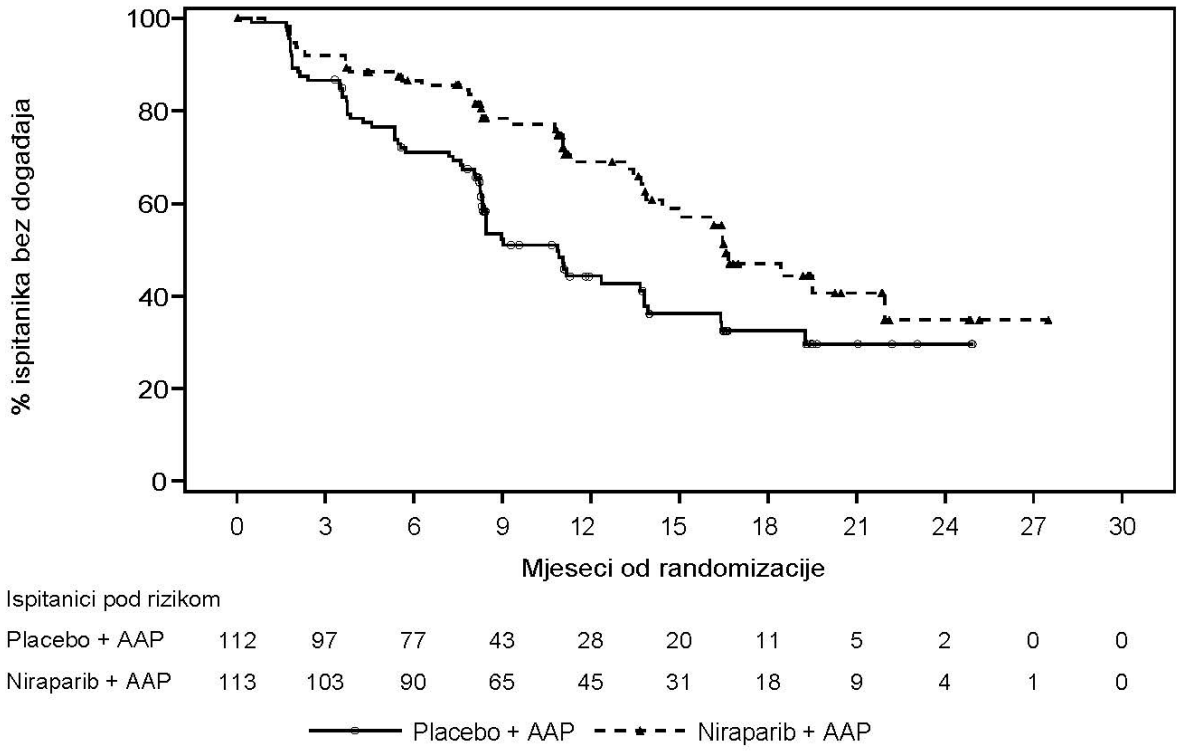
[1] P = prednizon ili prednizolon

[2] Primarna analiza/interim analiza (datum završetka prikupljanja podataka: 8.10.2021.), s medijanom praćenja od 18,6 mjeseci

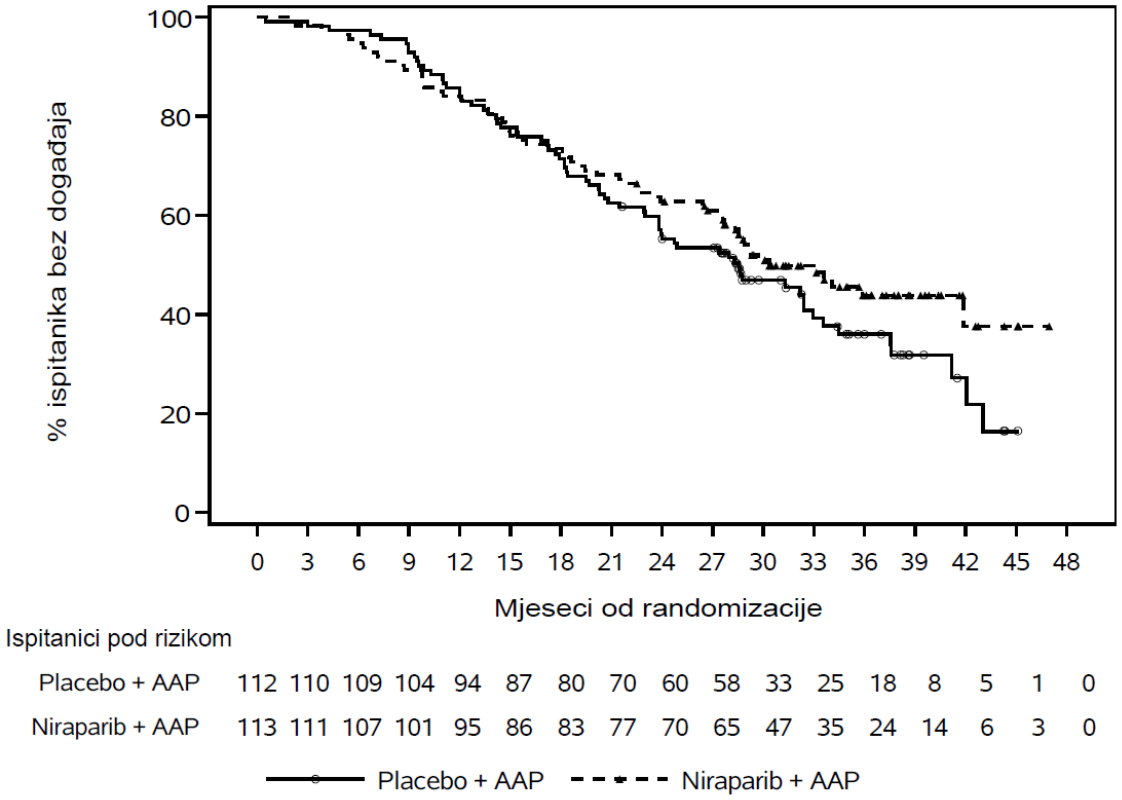
[3] Završna analiza (datum završetka prikupljanja podataka: 15.5.2023.), s medijanom praćenja od 35,9 mjeseci

NP = ne može se procijeniti

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez radiološke progresije bolesti u populaciji ispitanika s mutacijama gena *BRCA* prema ocjeni BICR-a (MAGNITUDE, primarna analiza)



Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje (MAGNITUDE 1. kohorta, BRCA, završna analiza)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Akeega u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji maligne neoplazme prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena niraparib i abiraterona ne utječe na izloženost pojedinačnim djelatnim tvarima. U usporedbi s izloženošću kod primjene pojedinačnih sastavnica u monoterapiji, AUC i C_{max} niraparib i abiraterona bili su usporedivi kad su se te dvije djelatne tvari primjenjivale zajedno kao lijek Akeega filmom obložene tablete u uobičajenoj jačini (100 mg/500 mg) ili kao kombinacija zasebnih sastavnica.

Apsorpcija

Akeega

U bolesnika s mCRPC-om je nakon primjene višestrukih doza Akeega tableta natašte ili u modificiranim uvjetima natašte, maksimalna plazmatska koncentracija niraparib postignuta unutar medijana od 3 sata, a abiraterona unutar medijana od 1,5 sata.

U ispitivanju relativne bioraspoloživosti, maksimalna (C_{max}) i ukupna (AUC_{0-72h}) izloženost abirateronu u bolesnika s mCRPC-om (n=67) liječenih Akeega filmom obloženim tabletama manje jačine (2 x 50 mg/500 mg) bile su 33% odnosno 22% više u usporedbi s izloženostima u bolesnika (n=67) koji su uzimali pojedinačne lijekove (100 mg kapsula niraparib i 4 x 250 mg tablete abirateronacetata) (vidjeti dio 4.2). Međusobna varijabilnost ispitanika (%CV) u izloženosti bila je 80,4% odnosno 72,9%. Izloženost niraparibu bila je usporediva između Akeega filmom obloženih tableta slabije jačine i pojedinačnih lijekova.

Niraparib
Apsolutna bioraspoloživost nirapariba iznosi približno 73%. Niraparib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Međutim, zbog njegove visoke sposobnosti prolaska kroz staničnu membranu i bioraspoloživosti, klinički značajne interakcije s lijekovima koji inhibiraju te prijenosnike nisu izgledne.

Abirateronacetat
Abirateronacetat se *in vivo* brzo pretvara u abirateron (vidjeti dio 5.1).

Primjena abirateronacetata uz obrok u odnosu na njegovu primjenu natašte povećava srednju vrijednost sistemske izloženosti abirateronu do 10 puta (AUC) odnosno do 17 puta (C_{max}), ovisno o udjelu masnoća u obroku. S obzirom na uobičajene varijacije sadržaja i sastava obroka, uzimanje abirateronacetata uz obroke može dovesti do vrlo varijabilne izloženosti. Stoga se abirateronacetat ne smije uzimati s hranom.

Distribucija
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni volumen distribucije nirapariba i abiraterona iznosio je 1117 l odnosno 25 774 l, što ukazuje na opsežnu distribuciju izvan krvožilnog sustava.

Niraparib
Niraparib se umjereno vezuje za proteine u ljudskoj plazmi (83,0%), prvenstveno serumski albumin.

Abirateronacetat
Vezanje ^{14}C-abiraterona za proteine u ljudskoj plazmi iznosi 99,8%.

Biotransformacija
Niraparib
Niraparib se prvenstveno metabolizira djelovanjem karboksilesteraza, pri čemu nastaje glavni neaktivni metabolit M1. U ispitivanju masene bilance glavni cirkulirajući metaboliti bili su M1 i M10 (glukuronidi metabolita M1 koji nastaju naknadno). Nije ustanovljen potencijal za inhibiciju CYP3A4 na razini crijeva pri relevantnim koncentracijama nirapariba. Niraparib slabo inducira CYP1A2 u visokim koncentracijama *in vitro*.

Abirateronacetat
Nakon peroralne primjene ^{14}C-abirateronacetata u obliku kapsula, abirateronacetat se hidrolizira djelovanjem karboksilesteraza u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira u jetri sulfacijom, hidroksilacijom i oksidacijom. Abirateron je supstrat enzima CYP3A4 i sulfotransferaze 2A1 (SULT2A1). Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) pronalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita prisutnih u mjerljivim količinama, dva glavna metabolita – abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfata – svaki čine približno 43% ukupne radioaktivnosti. Abirateron je inhibitor enzima CY2D6 i CYP2C8, koji metaboliziraju lijekove u jetri (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija
Akeega
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila ispitanike s mCRPC-om, srednja vrijednost $t_{½}$ nirapariba i abiraterona kod njihove primjene u kombinaciji iznosila je približno 62 sata odnosno 20 sati, a prividni CL/F 16,7 l/h odnosno 1673 l/h.

Niraparib
Niraparib se prvenstveno eliminira putem jetre i žuči te bubrega. Nakon peroralne primjene jedne doze [^{14}C]-nirapariba od 300 mg u prosjeku je 86,2% doze (raspon: 71 - 91%) pronađeno u urinu i fecesu tijekom razdoblja od 21 dana. Radioaktivnost pronađena u urinu činila je 47,5% doze (raspon: 33,4 - 60,2%), a ona pronađena u fecesu 38,8% doze (raspon: 28,3 - 47,0%). U objedinjenim uzorcima prikupljenima tijekom razdoblja od šest dana 40,0% doze pronađeno je u urinu, prvenstveno u obliku metabolita, dok je 31,6% doze pronađeno u fecesu, prvenstveno u obliku nepromijenjenog nirapariba. Metabolit M1 supstrat je proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i 2.

Abirateronacetat
Nakon peroralne primjene ^{14}C-abirateronacetata u dozi od 1000 mg približno 88% radioaktivne doze pronađeno je u fecesu, a približno 5% u urinu. Glavni spojevi pronađeni u fecesu su nepromijenjeni abirateronacetat i abirateron (približno 55% odnosno 22% primijenjene doze).

Učinci niraparib ili abirateron na prijenosnike
Niraparib slabo inhibira P-gp, uz IC_{50}=161 μM. Niraparib inhibira BCRP, prijenosnik organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1) te prijenosnike MATE-1 i MATE-2, uz vrijednosti IC_{50} od 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM odnosno ≤ 0,14 μM. Pokazalo se da glavni metaboliti abirateron – abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfata – inhibiraju polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transport polypeptide 1B1*, OATP1B1) koji unosi tvari u jetru, te posljedično mogu porasti koncentracije lijekova koje OATP1B1 eliminira iz tijela. Nema dostupnih kliničkih podataka koji bi potvrdili interakciju utemeljenu na prijenosniku OATP1B1.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije jetre
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici s rakom prostate primali samo niraparib ili kombinaciju niraparib/AA, blago oštećenje jetrene funkcije (kriteriji Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG], n=231) nije utjecalo na izloženost niraparibu.

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom u kojem su se za klasifikaciju stupnja oštećenja jetrene funkcije koristili NCI-ODWG kriteriji, AUC_{inf} niraparib u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (n=8) bio je 1,56 puta veći (90% CI: 1,06 - 2,30) nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (n=9) nakon primjene jedne doze od 300 mg.

Farmakokinetika abirateron ocjenjivala se u ispitanika s otprije postojećim blagim (n=8) ili umjerenim (n=8) oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A odnosno B) i 8 zdravih kontrolnih ispitanika. Sistemska izloženost abirateronu nakon jedne peroralne doze od 1000 mg u ispitanika s otprije postojećim blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije povećala se približno 1,11 odnosno 3,6 puta.

U drugom se ispitivanju farmakokinetika abirateron ocjenjivala u ispitanika s otprije postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) i 8 zdravih kontrolnih ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije AUC abirateron povećao se približno 7 puta, a udio nevezanog lijeka 1,8 puta u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Akeega u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici s rakom prostate primali samo niraparib ili kombinaciju niraparib/AA, klirens niraparib bio je blago smanjen u bolesnika s blagim (klirens kreatinina: 60 - 90 ml/min, n=337) i umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 60 ml/min, n=114) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na osobe s normalnom bubrežnom funkcijom (do 13% veća izloženost kod blagog oštećenja odnosno 13 – 40% veća izloženost kod umjerenog oštećenja bubrežne funkcije).

Farmakokinetika abirateron uspoređivala se u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na stabilnom režimu hemodijalize (n=8) i uparenih kontrolnih ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (n=8). U ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi nije se povećala sistemska izloženost abirateronu nakon jednokratne peroralne doze od 1000 mg. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Akeega u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Tjelesna težina, dob i rasa
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici s rakom prostate primali niraparib ili abirateronacetat samostalno ili u kombinaciji :

- Tjelesna težina nije klinički značajno utjecala na izloženost niraparibu (raspon tjelesne težine: 43,3 - 165 kg) ni abirateronu (raspon tjelesne težine: 56,0 - 135 kg).
- Dob nije značajno utjecala na farmakokinetiku niraparіba (raspon dobi: 45 - 90 godina) ni abiraterona (raspon dobi: 19 - 85 godina).
- Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o utjecaju rase na farmakokinetiku niraparіba i abiraterona.

Pedijatrijska populacija
Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika lijeka Akeega u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akeega
Nisu provedena neklinička ispitivanja lijeka Akeega. Neklinički toksikološki podaci temelje se na nalazima iz ispitivanja u kojima su se niraparib i abirateronacetat ocjenjivali zasebno.

Niraparib
Niraparib je *in vitro* inhibirao dopaminski prijenosnik pri koncentracijama nižima od onih koje se postižu u ljudi. U miševa su pojedinačne doze niraparіba povisile unutarstanične razine dopamina i metabolita u moždanoj kori. U jednome od dvaju ispitivanja primjene jednokratnih doza na miševima opažena je smanjena lokomotorička aktivnost. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije opažen učinak na bihevioralne i/ili neurološke parametre u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima pri procijenjenim razinama izloženosti u središnjem živčanom sustavu (SŽS) sličnima ili nižima od onih očekivanih nakon primjene terapijske doze.

I u štakora i u pasa opažena je smanjena spermatogeneza pri razinama izloženosti nižima od onih koje se postižu terapijskom dozom, no taj se učinak u velikoj mjeri povukao unutar četiri tjedna nakon prestanka primjene.

Niraparib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Amesov test), ali se pokazao klastogenim u testu na kromosomske aberacije u stanicama sisavaca *in vitro* te mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora *in vivo*. Ta je klastogenost u skladu s genomskom nestabilnošću koja proizlazi iz primarne farmakologije niraparіba te ukazuje na moguću genotoksičnost u ljudi.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti niraparіba.

Nisu provedena ni ispitivanja kancerogenosti niraparіba.

Abirateronacetat
U ispitivanjima toksičnosti na životinjama razine testosterona u cirkulaciji bile su značajno snižene. Kao posljedica toga opaženo je smanjenje težine organa te morfološke i/ili histopatološke promjene u reproduktivnim organima, nadbubrežnim žlijezdama, hipofizi i mliječnim žlijezdama. Sve su se te promjene pokazale potpuno ili djelomično reverzibilnima. Promjene u reproduktivnim organima i organima osjetljivima na androgene odgovaraju farmakologiji abiraterona. Sve hormonske promjene povezane s liječenjem povukle su se ili imale trend povlačenja nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

U ispitivanjima učinaka na plodnost provedenima na mužjacima i ženkama štakora abirateronacetat je smanjio plodnost, ali se taj učinak u potpunosti povukao unutar 4 - 16 tjedana nakon prekida primjene abirateronacetata.

U ispitivanju razvojne toksičnosti na štakorima abirateronacetat je utjecao na graviditet, uključujući smanjenu težinu i preživljenje ploda. Premda abirateronacetat nije bio teratogen, opaženi su učinci na vanjske genitalije.

U tim ispitivanjima toksičnih učinaka na plodnost i razvoj provedenima na štakorima svi su učinci bili povezani s farmakološkom aktivnošću abirateronа.

Osim promjena u reproduktivnim organima opaženih u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateronacetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim (Tg.rasH2) miševima. U 24-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti na štakorima abirateronacetat je povećao incidenciju novotvorina intersticijskih stanica u testisima. Smatra se da je taj nalaz povezan s farmakološkim djelovanjem abiraterona i specifičan za štakore. Abirateronacetat nije bio kancerogen u ženki štakora.

Procjena rizika za okoliš (ERA)
Ispitivanja radi procjene rizika za okoliš pokazala su da bi abirateronacetat mogao predstavljati rizik za površinske vode, podzemne vode i sediment (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Akeega 50 mg/500 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
hipromeloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
natrijev laurilsulfat
glicerolkaprilokaprat
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
hipromeloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
natrijev laurilsulfat
glicerolkaprilokaprat

poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 56 filmom obloženih tableta u dvama kartonskim ovicima, od kojih svaki sadrži 28 filmom obloženih tableta u PVdC/PE/PVC blisteru prekrivenom protisnom aluminijskom folijom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

S obzirom na mehanizam djelovanja, ovaj lijek može naškoditi plodu u razvoju. Stoga trudnice i žene koje mogu zatrudnjeti moraju pri rukovanju lijekom Akeega koristiti zaštitnu opremu, npr. rukavice (vidjeti dio 4.6).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA TABLETA OD 50 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg niraparib i 500 mg abirateronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite lijek Akeega najmanje dva sata nakon obroka. Nemojte ništa jesti najmanje sat vremena nakon što uzmete lijek Akeega.
Tablete progutajte cijele. Tablete nemojte lomiti, drobiti ni žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice pri rukovanju lijekom Akeega.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1722/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Akeega 50 mg/500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKI OVITAK TABLETA OD 50 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg niraparib i 500 mg abirateronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

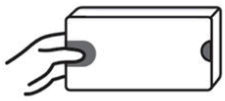
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

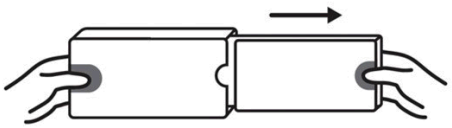
Uzmite lijek Akeega najmanje dva sata nakon obroka. Nemojte ništa jesti najmanje sat vremena nakon što uzmete lijek Akeega.
Tablete progutajte cijele. Tablete nemojte lomiti, drobiti ni žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



Pritisnite i držite

(2) Izvucite



Izvucite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice pri rukovanju lijekom Akeega.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1722/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Akeega 50 mg/500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

UNUTARNJI OVITAK TABLETA OD 50 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

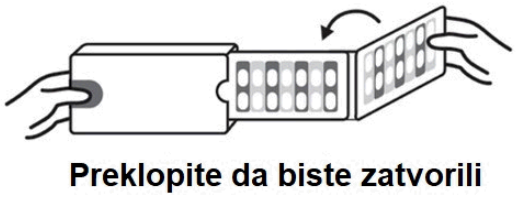
EXP

4. BROJ SERIJE

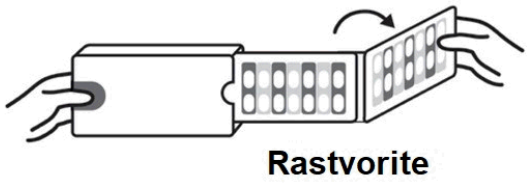
Lot

5. DRUGO

Preklopite da biste zatvorili



Rastvorite



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER TABLETA OD 50 mg/500 mg (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA TABLETA OD 100 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg niraparibа i 500 mg abirateronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite lijek Akeega najmanje dva sata nakon obroka. Nemojte ništa jesti najmanje sat vremena nakon što uzmete lijek Akeega.
Tablete progutajte cijele. Tablete nemojte lomiti, drobiti ni žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice pri rukovanju lijekom Akeega.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1722/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Akeega 100 mg/500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKI OVITAK TABLETA OD 100 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg niraparibа i 500 mg abirateronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

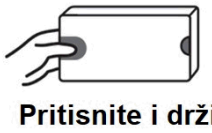
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

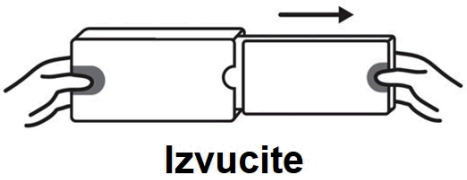
5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Uzmite lijek Akeega najmanje dva sata nakon obroka. Nemojte ništa jesti najmanje sat vremena nakon što uzmete lijek Akeega.
Tablete progutajte cijele. Tablete nemojte lomiti, drobiti ni žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice pri rukovanju lijekom Akeega.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1722/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Akeega 100 mg/500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

UNUTARNJI OVITAK TABLETA OD 100 mg/500 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

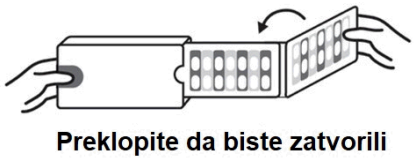
EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

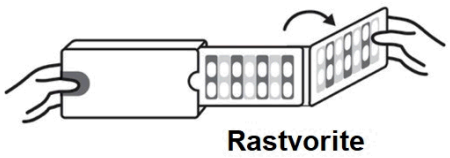
5. DRUGO

Preklopite da biste zatvorili



Preklopite da biste zatvorili

Rastvorite



Rastvorite

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER TABLETA OD 100 mg/500 mg (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akeega i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Akeega
3. Kako uzimati lijek Akeega
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Akeega
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akeega i za što se koristi

Akeega je lijek koji sadrži dvije djelatne tvari – niraparib i abirateronacetat – i djeluje na dva različita načina.

Akeega se koristi za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate koji imaju promjene u određenim genima i kojima se rak prostate proširio u druge dijelove tijela (takav se rak naziva i metastatskim rakom prostate).

Niraparib je vrsta lijeka za liječenje raka koji se zove PARP inhibitor. PARP inhibitori blokiraju enzim koji se zove poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraza (PARP). PARP pomaže stanicama popraviti oštećenu DNA. Kad se njegovo djelovanje blokira, stanice raka ne mogu popraviti svoju DNA, što dovodi do smrti tumorske stanice i pomaže kontrolirati rak.

Abirateron zaustavlja stvaranje testosterona u organizmu, što može usporiti rast raka prostate.

Uz ovaj će Vam lijek liječnik propisati još jedan, koji se zove prednizon ili prednizolon. To je zato da se smanji vjerojatnost razvoja visokog krvnog tlaka, prekomjernog nakupljanja vode u tijelu (zadržavanje tekućine) ili pada vrijednosti kalija, jedne tvari u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Akeega

Nemojte uzimati lijek Akeega:
- ako ste alergični na niraparib ili abirateronacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka – naveden u dijelu 6.
- ako ste trudnica ili žena koja može zatrudnjeti
- ako imate teško oštećenje jetre
- u kombinaciji s radijem-223 (Ra-223) (koji se koristi za liječenje raka prostate), zbog mogućeg povećanja rizika od koštanih prijeloma ili smrti

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom uzimanja ovog lijeka:
- ako imate nizak broj krvnih stanica. Znakovi i simptomi na koje trebate pripaziti uključuju umor, vrućicu ili infekciju te neuobičajene modrice ili krvarenje. Akeega također može sniziti broj krvnih stanica. Liječnik će Vam redovito provoditi krvne pretrage tijekom liječenja.
- ako imate visok krvni tlak, zatajenje srca ili nisku razinu kalija u krvi (niska razina kalija u krvi može povećati rizik od problema sa srčanim ritmom), ako ste u prošlosti imali neke druge tegobe sa srcem ili krvnim žilama, ako imate nepravilne ili ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, nagli porast tjelesne težine ili oticanje stopala, gležnjeva ili nogu. Liječnik će Vam redovito mjeriti krvni tlak tijekom liječenja.
- ako imate glavobolje, promjene vida, smetenost ili napadaj. To mogu biti znakovi rijetke neurološke nuspojave koja se zove sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), a povezuje se s primjenom niraparib (djelatne tvari u lijeku Akeega).
- ako imate visoku vrućicu, umor i druge znakove i simptome teške infekcije.
- ako imate krvne ugruške u plućima ili nogama, ili ste ih imali u prošlosti.
- ako imate jetrenih tegoba.
- ako imate niske ili visoke razine šećera u krvi.
- ako imate slabost i/ili bol u mišićima.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako tijekom liječenja lijekom Akeega dulje vrijeme imate odstupanja u broju krvnih stanica, to može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži, kao što su „mijelodisplastični sindrom“ (MDS) ili „akutna mijeloična leukemija“ (AML). Liječnik će Vam možda testirati koštanu srž kako bi provjerio imate li te probleme.

Prije nego što počnete uzimati lijek Akeega, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom i o:
- učinku koji Akeega može imati na kosti
- uzimanju prednizona ili prednizolona (drugog lijeka koji morate uzimati uz lijek Akeega)

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenoga na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Praćenje krvne slike
Akeega može utjecati na jetru, ali možda nećete primijetiti nikakve simptome jetrenih tegoba. Stoga će Vam liječnik tijekom liječenja ovim lijekom povremeno kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio bilo kakve učinke na jetru.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Ako dijete ili adolescent slučajno progutaju lijek Akeega, odmah ih odvedite u bolnicu te ponesite sa sobom uputu o lijeku i pokažite je liječniku u hitnoj službi.

Drugi lijekovi i Akeega
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Akeega može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Akeega.

Liječenje lijekovima koji sprječavaju proizvodnju testosterona u tijelu može povećati rizik od problema sa srčanim ritmom. Recite svom liječniku ako uzimate:
- lijek za liječenje problema sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ili sotalol)

- lijek za koji se zna da povećava rizik od problema sa srčanim ritmom (npr. metadon), koji se koristi za ublažavanje bolova i kao dio terapije za detoksikaciju ovisnika o drogi; moksifloksacin, koji je antibiotik; antipsihotike, koji se koriste za ozbiljne psihičke bolesti.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od gore navedenih lijekova.

Akeega i hrana
- Ovaj se lijek ne smije uzimati s hranom (pogledajte odlomak „Uzimanje lijeka Akeega“ u dijelu 3.) jer to može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća i dojenje
Akeega nije namijenjena za primjenu u žena.
- Ako ovaj lijek uzimaju trudnice, on može naškoditi nerođenom djetetu.
- Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice ako moraju dodirivati ili rukovati lijekom Akeega.

Kontracepcija za muškarce koji uzimaju lijek Akeega
- Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti, upotrijebite prezervativ i još jednu učinkovitu metodu kontracepcije. Koristite kontracepciju tijekom liječenja i još 4 mjeseca po njegovu završetku. Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o kontracepciji.
- Ako imate spolni odnos s trudnicom, upotrijebite prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima
Uzimanje lijeka Akeega može izazvati slabost, smanjenu koncentraciju, umor ili omaglicu. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budite oprezni pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

Akeega sadrži laktozu i natrij
- Akeega sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Akeega

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Preporučena početna doza je 200 mg/1000 mg jedanput na dan.

Uzimanje lijeka Akeega
- Uzmite ovaj lijek kroz usta.
- **Nemojte uzimati lijek Akeega s hranom.**
- Uzmite Akeega tablete kao jednu dozu jedanput na dan na prazan želudac **najmanje jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela** (pogledajte odlomak „Akeega i hrana“ u dijelu 2.).
- Tablete progutajte cijele s vodom. Nemojte ih lomiti, drobiti ni žvakati. Time ćete osigurati najbolje djelovanje lijeka.
- Akeega se uzima zajedno s lijekom koji se zove prednizon ili prednizolon.
    - Uzmite prednizon ili prednizolon točno onako kako Vam je rekao liječnik.
    - Prednizon ili prednizolon morate uzimati svakodnevno tijekom liječenja lijekom Akeega.
    - Količina prednizona ili prednizolona koju uzimate možda će se morati promijeniti ako dođe do hitnog medicinskog stanja. Liječnik će Vam reći trebate li promijeniti količinu prednizona ili prednizolona koju uzimate. Nemojte prestati uzimati prednizon ili prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

Liječnik će Vam tijekom liječenja lijekom Akeega možda propisati i neke druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka Akeega nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega
Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega, prednizon ili prednizolon, uzmite uobičajenu dozu čim se sjetite istoga dana.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega, prednizon ili prednizolon više od jednoga dana – odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati lijek Akeega
Nemojte prestati uzimati lijek Akeega, prednizon ni prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah prestanite uzimati lijek Akeega i potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- modrice ili krvarenje koji traju dulje nego inače nakon ozljede – to mogu biti znakovi niskog broja krvnih pločica (trombocitopenija).
- nedostatak zraka, izrazit umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca – to mogu biti znakovi niskog broja crvenih krvnih stanica (anemija).
- vrućica ili infekcija – nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija) može povećati rizik od infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj te bol ili žarenje pri mokrenju. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i dovesti do smrti.
- mišićna slabost, mišićni trzaji ili lupanje srca (palpitacije). To mogu biti znakovi niske razine kalija u krvi (hipokalijemija).

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):
- nizak broj krvnih stanica zbog poremećaja koštane srži ili raka krvi koji se razvija u koštanoj srži – mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML)

Nepoznato (ne može se procijeniti) – nije prijavljeno kod primjene lijeka Akeega, ali jest kod primjene niraparib ili abirateronacetata (sastavnica lijeka Akeega)
- alergijska reakcija (uključujući tešku alergijsku reakciju koja može biti opasna po život). Znakovi uključuju: uzdignut osip koji svrbi (koprivnjača) i oticanje – ponekad lica ili usta (angioedem), koje uzrokuje otežano disanje i kolaps ili gubitak svijesti.
- iznenadan porast krvnog tlaka, koji može predstavljati hitno medicinsko stanje te dovesti do oštećenja organa ili ugroziti život.

Druge nuspojave
Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo koja druga nuspojava. Među njih se ubrajaju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcija mokraćnih putova
- infekcija nosa, grla ili prsnog koša
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi u nalazima krvnih pretraga
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija), što se vidi u nalazima krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak
- smanjen tek
- tegobe sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu
- zatvor
- mučnina
- povraćanje
- izrazita slabost ili umor
- visoka razina šećera u krvi
- gubitak tjelesne težine
- oticanje, uključujući oticanje šaka, gležnjeva ili stopala
- povišena razina kreatinina u krvi
- osjećaj vrućine ili znojenje
- kašalj
- proljev
- bol u mišićima i zglobovima

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- upala pluća
- visoke razine jedne vrste masnoće u krvi (triglicerida, kolesterola)
- depresija
- tjeskoba
- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj ubrzanog rada srca, treperenja ili lupanja u prsnom košu (palpitacije)
- zatajenje srca, koje uzrokuje nedostatak zraka i oticanje nogu
- poremećaj srčanog ritma, uključujući fibrilaciju atrija
- nelagoda u prsnom košu, često potaknuta tjelesnom aktivnošću
- krvni ugrušak u plućima, koji uzrokuje bol u prsnom košu i nedostatak zraka
- probavne tegobe
- nadutost
- ranice u ustima
- suha usta
- kožni osip
- krv u mokraći
- povišene razine enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- povišene razine enzima alanin aminotransferaze u krvi
- koštani prijelomi
- infekcija želuca i crijeva
- smetenost
- izrazita pospanost i nedostatak energije
- promjena osjeta okusa
- krvarenje iz nosa

- upala sluznice želuca
- visoka razina bilirubina u krvi
- svrbež
- pojačana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- iznenadno, potencijalno privremeno oštećenje bubrega
- bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem
- poteškoće s razmišljanjem, prisjećanjem informacija ili rješavanjem problema (narušena kognitivna funkcija)
- teška infekcija (sepsa)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala oka (konjunktivitis)
- odstupanja na elektrokardiogramu (EKG), koja bi mogla biti znak srčanih tegoba
- upala zaštitne ovojnice u tjelesnim šupljinama, kao što su nos, usta ili probavni sustav
- povišene razine gama-glutamiltransferaze u krvi
- kožna infekcija
- alergijska reakcija
- srčani udar
- upala plućnog tkiva (pneumonitis)
- zatajenje jetre
- upala jetre (hepatitis)
- krvarenje u mokraćnoj cijevi (koja prenosi mokraću iz mokraćnog mjehura)
- bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti) – nije prijavljeno kod primjene lijeka Akeega, ali jest kod primjene niraparib ili abirateronacetata (sastavnica lijeka Akeega)
- nizak broj svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)
- moždani poremećaj praćen simptomima koji uključuju napadaje, glavobolju, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ili PRES) – hitno medicinsko stanje koje može dovesti do oštećenja organa ili ugroziti život
- tegobe s nadbubrežnim žlijezdama (povezane s tegobama s razinom soli i vode u tijelu), kod kojih se proizvodi premala količina hormona, što može uzrokovati poteškoće poput slabosti, umora, gubitka teka, mučnine, dehidracije i kožnih promjena
- upala plućnog tkiva uzrokovana alergijskom reakcijom (alergijski alveolitis)
- mišićna bolest (miopatija), koja može uzrokovati slabost, ukočenost ili grčenje mišića
- razgradnja mišićnog tkiva (rabdomioliza), koja može uzrokovati grčeve ili bol u mišićima, umor i tamnu mokraću

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Akeega

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku (foliji blistera, unutarnjem ovitku, vanjskom ovitku i kutiji) iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akeega sadrži
- Djelatne tvari su niraparib i abirateronacetat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg niraparib i 500 mg abirateronacetata.
- Drugi sastojci jezgre tablete su bezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon, hipromeloza, laktoza hidrat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat. Film ovojnica sadrži crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), natrijev laurilsulfat, glicerolkaprilokaprat, poli(vinilni alkohol), talk i titanijev dioksid (E171) (pogledajte odlomak „Akeega sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.).

Kako Akeega izgleda i sadržaj pakiranja
Akeega filmom obložene tablete su žućkastonarančaste do žućkastosmeđe ovalne tablete s utisnutom oznakom „N 50 A“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 56 filmom obloženih tableta u dvama kartonskim ovitcima, od kojih svaki sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akeega i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Akeega
3. Kako uzimati lijek Akeega
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Akeega
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akeega i za što se koristi

Akeega je lijek koji sadrži dvije djelatne tvari – niraparib i abirateronacetat – i djeluje na dva različita načina.

Akeega se koristi za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate koji imaju promjene u određenim genima i kojima se rak prostate proširio u druge dijelove tijela (takav se rak naziva i metastatskim rakom prostate).

Niraparib je vrsta lijeka za liječenje raka koji se zove PARP inhibitor. PARP inhibitori blokiraju enzim koji se zove poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraza (PARP). PARP pomaže stanicama popraviti oštećenu DNA. Kad se njegovo djelovanje blokira, stanice raka ne mogu popraviti svoju DNA, što dovodi do smrti tumorske stanice i pomaže kontrolirati rak.

Abirateron zaustavlja stvaranje testosterona u organizmu, što može usporiti rast raka prostate.

Uz ovaj će Vam lijek liječnik propisati još jedan, koji se zove prednizon ili prednizolon. To je zato da se smanji vjerojatnost razvoja visokog krvnog tlaka, prekomjernog nakupljanja vode u tijelu (zadržavanje tekućine) ili pada vrijednosti kalija, jedne tvari u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Akeega

Nemojte uzimati lijek Akeega:
- ako ste alergični na niraparib ili abirateronacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka – naveden u dijelu 6.
- ako ste trudnica ili žena koja može zatrudnjeti
- ako imate teško oštećenje jetre
- u kombinaciji s radijem-223 (Ra-223) (koji se koristi za liječenje raka prostate), zbog mogućeg povećanja rizika od koštanih prijeloma ili smrti

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom uzimanja ovog lijeka:
- ako imate nizak broj krvnih stanica. Znakovi i simptomi na koje trebate pripaziti uključuju umor, vrućicu ili infekciju te neuobičajene modrice ili krvarenje. Akeega također može sniziti broj krvnih stanica. Liječnik će Vam redovito provoditi krvne pretrage tijekom liječenja.
- ako imate visok krvni tlak, zatajenje srca ili nisku razinu kalija u krvi (niska razina kalija u krvi može povećati rizik od problema sa srčanim ritmom), ako ste u prošlosti imali neke druge tegobe sa srcem ili krvnim žilama, ako imate nepravilne ili ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, nagli porast tjelesne težine ili oticanje stopala, gležnjeva ili nogu. Liječnik će Vam redovito mjeriti krvni tlak tijekom liječenja.
- ako imate glavobolje, promjene vida, smetenost ili napadaj. To mogu biti znakovi rijetke neurološke nuspojave koja se zove sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), a povezuje se s primjenom niraparib (djelatne tvari u lijeku Akeega).
- ako imate visoku vrućicu, umor i druge znakove i simptome teške infekcije.
- ako imate krvne ugruške u plućima ili nogama, ili ste ih imali u prošlosti.
- ako imate jetrenih tegoba.
- ako imate niske ili visoke razine šećera u krvi.
- ako imate slabost i/ili bol u mišićima.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako tijekom liječenja lijekom Akeega dulje vrijeme imate odstupanja u broju krvnih stanica, to može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži, kao što su „mijelodisplastični sindrom“ (MDS) ili „akutna mijeloična leukemija“ (AML). Liječnik će Vam možda testirati koštanu srž kako bi provjerio imate li te probleme.

Prije nego što počnete uzimati lijek Akeega, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom i o:
- učinku koji Akeega može imati na kosti
- uzimanju prednizona ili prednizolona (drugog lijeka koji morate uzimati uz lijek Akeega)

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenoga na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Praćenje krvne slike
Akeega može utjecati na jetru, ali možda nećete primijetiti nikakve simptome jetrenih tegoba. Stoga će Vam liječnik tijekom liječenja ovim lijekom povremeno kontrolirati krvnu sliku kako bi uočio bilo kakve učinke na jetru.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Ako dijete ili adolescent slučajno progutaju lijek Akeega, odmah ih odvedite u bolnicu te ponesite sa sobom uputu o lijeku i pokažite je liječniku u hitnoj službi.

Drugi lijekovi i Akeega
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Akeega može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Akeega.

Liječenje lijekovima koji sprječavaju proizvodnju testosterona u tijelu može povećati rizik od problema sa srčanim ritmom. Recite svom liječniku ako uzimate:
- lijek za liječenje problema sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ili sotalol)

- lijek za koji se zna da povećava rizik od problema sa srčanim ritmom (npr. metadon), koji se koristi za ublažavanje bolova i kao dio terapije za detoksikaciju ovisnika o drogi; moksifloksacin, koji je antibiotik; antipsihotike, koji se koriste za ozbiljne psihičke bolesti.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od gore navedenih lijekova.

Akeega i hrana
- Ovaj se lijek ne smije uzimati s hranom (pogledajte odlomak „Uzimanje lijeka Akeega“ u dijelu 3.) jer to može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća i dojenje
Akeega nije namijenjena za primjenu u žena.
- Ako ovaj lijek uzimaju trudnice, on može naškoditi nerođenom djetetu.
- Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti moraju nositi rukavice ako moraju dodirivati ili rukovati lijekom Akeega.

Kontracepcija za muškarce koji uzimaju lijek Akeega
- Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti, upotrijebite prezervativ i još jednu učinkovitu metodu kontracepcije. Koristite kontracepciju tijekom liječenja i još 4 mjeseca po njegovu završetku. Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o kontracepciji.
- Ako imate spolni odnos s trudnicom, upotrijebite prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima
Uzimanje lijeka Akeega može izazvati slabost, smanjenu koncentraciju, umor ili omaglicu. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budite oprezni pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

Akeega sadrži laktozu i natrij
- Akeega sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Akeega

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Preporučena početna doza je 200 mg/1000 mg (dvije tablete) jedanput na dan.

Uzimanje lijeka Akeega
- Uzmite ovaj lijek kroz usta.
- **Nemojte uzimati lijek Akeega s hranom.**
- Uzmite Akeega tablete kao jednu dozu jedanput na dan na prazan želudac **najmanje jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela** (pogledajte odlomak „Akeega i hrana“ u dijelu 2.).
- Tablete progutajte cijele s vodom. Nemojte ih lomiti, drobiti ni žvakati. Time ćete osigurati najbolje djelovanje lijeka.
- Akeega se uzima zajedno s lijekom koji se zove prednizon ili prednizolon.
    - Uzmite prednizon ili prednizolon točno onako kako Vam je rekao liječnik.
    - Prednizon ili prednizolon morate uzimati svakodnevno tijekom liječenja lijekom Akeega.
    - Količina prednizona ili prednizolona koju uzimate možda će se morati promijeniti ako dođe do hitnog medicinskog stanja. Liječnik će Vam reći trebate li promijeniti količinu prednizona ili prednizolona koju uzimate. Nemojte prestati uzimati prednizon ili prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

Liječnik će Vam tijekom liječenja lijekom Akeega možda propisati i neke druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka Akeega nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega
Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega, prednizon ili prednizolon, uzmite uobičajenu dozu čim se sjetite istoga dana.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Akeega, prednizon ili prednizolon više od jednoga dana – odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati lijek Akeega
Nemojte prestati uzimati lijek Akeega, prednizon ni prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah prestanite uzimati lijek Akeega i potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- modrice ili krvarenje koji traju dulje nego inače nakon ozljede – to mogu biti znakovi niskog broja krvnih pločica (trombocitopenija).
- nedostatak zraka, izrazit umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca – to mogu biti znakovi niskog broja crvenih krvnih stanica (anemija).
- vrućica ili infekcija – nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija) može povećati rizik od infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj te bol ili žarenje pri mokrenju. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i dovesti do smrti.
- mišićna slabost, mišićni trzaji ili lupanje srca (palpitacije). To mogu biti znakovi niske razine kalija u krvi (hipokalijemija).

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):
- nizak broj krvnih stanica zbog poremećaja koštane srži ili raka krvi koji se razvija u koštanoj srži – mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML)

Nepoznato (ne može se procijeniti) – nije prijavljeno kod primjene lijeka Akeega, ali jest kod primjene niraparib ili abirateronacetata (sastavnica lijeka Akeega)
- alergijska reakcija (uključujući tešku alergijsku reakciju koja može biti opasna po život). Znakovi uključuju: uzdignut osip koji svrbi (koprivnjača) i oticanje – ponekad lica ili usta (angioedem), koje uzrokuje otežano disanje i kolaps ili gubitak svijesti.
- iznenadan porast krvnog tlaka, koji može predstavljati hitno medicinsko stanje te dovesti do oštećenja organa ili ugroziti život.

Druge nuspojave
Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo koja druga nuspojava. Među njih se ubrajaju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcija mokraćnih putova
- infekcija nosa, grla ili prsnog koša
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi u nalazima krvnih pretraga
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija), što se vidi u nalazima krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak
- smanjen tek
- tegobe sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu
- zatvor
- mučnina
- povraćanje
- izrazita slabost ili umor
- visoka razina šećera u krvi
- gubitak tjelesne težine
- oticanje, uključujući oticanje šaka, gležnjeva ili stopala
- povišena razina kreatinina u krvi
- osjećaj vrućine ili znojenje
- kašalj
- proljev
- bol u mišićima i zglobovima

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- upala pluća
- visoke razine jedne vrste masnoće u krvi (triglicerida, kolesterola)
- depresija
- tjeskoba
- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj ubrzanog rada srca, treperenja ili lupanja u prsnom košu (palpitacije)
- zatajenje srca, koje uzrokuje nedostatak zraka i oticanje nogu
- poremećaj srčanog ritma, uključujući fibrilaciju atrija
- nelagoda u prsnom košu, često potaknuta tjelesnom aktivnošću
- krvni ugrušak u plućima, koji uzrokuje bol u prsnom košu i nedostatak zraka
- probavne tegobe
- nadutost
- ranice u ustima
- suha usta
- kožni osip
- krv u mokraći
- povišene razine enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- povišene razine enzima alanin aminotransferaze u krvi
- koštani prijelomi
- infekcija želuca i crijeva
- smetenost
- izrazita pospanost i nedostatak energije
- promjena osjeta okusa
- krvarenje iz nosa

- upala sluznice želuca
- visoka razina bilirubina u krvi
- svrbež
- pojačana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- iznenadno, potencijalno privremeno oštećenje bubrega
- bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem
- poteškoće s razmišljanjem, prisjećanjem informacija ili rješavanjem problema (narušena kognitivna funkcija)
- teška infekcija (sepsa)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- upala oka (konjunktivitis)
- odstupanja na elektrokardiogramu (EKG), koja bi mogla biti znak srčanih tegoba
- upala zaštitne ovojnice u tjelesnim šupljinama, kao što su nos, usta ili probavni sustav
- povišene razine gama-glutamiltransferaze u krvi
- kožna infekcija
- alergijska reakcija
- srčani udar
- upala plućnog tkiva (pneumonitis)
- zatajenje jetre
- upala jetre (hepatitis)
- krvarenje u mokraćnoj cijevi (koja prenosi mokraću iz mokraćnog mjehura)
- bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti) – nije prijavljeno kod primjene lijeka Akeega, ali jest kod primjene niraparib ili abirateronacetata (sastavnica lijeka Akeega)
- nizak broj svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)
- moždani poremećaj praćen simptomima koji uključuju napadaje, glavobolju, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ili PRES) – hitno medicinsko stanje koje može dovesti do oštećenja organa ili ugroziti život
- tegobe s nadbubrežnim žlijezdama (povezane s tegobama s razinom soli i vode u tijelu), kod kojih se proizvodi premala količina hormona, što može uzrokovati poteškoće poput slabosti, umora, gubitka teka, mučnine, dehidracije i kožnih promjena
- upala plućnog tkiva uzrokovana alergijskom reakcijom (alergijski alveolitis)
- mišićna bolest (miopatija), koja može uzrokovati slabost, ukočenost ili grčenje mišića
- razgradnja mišićnog tkiva (rabdomioliza), koja može uzrokovati grčeve ili bol u mišićima, umor i tamnu mokraću

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Akeega

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku (foliji blistera, unutarnjem ovitku, vanjskom ovitku i kutiji) iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akeega sadrži
- Djelatne tvari su niraparib i abirateronacetat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg niraparib i 500 mg abirateronacetata.
- Drugi sastojci jezgre tablete su bezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon, hipromeloza, laktoza hidrat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat. Film ovojnica sadrži crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), natrijev laurilsulfat, glicerolkaprilokaprat, poli(vinilni alkohol), talk i titanijev dioksid (E171) (pogledajte odlomak „Akeega sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.).

Kako Akeega izgleda i sadržaj pakiranja
Akeega filmom obložene tablete su narančaste ovalne tablete s utisnutom oznakom „N 100 A“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 56 filmom obloženih tableta u dvama kartonskim ovitcima, od kojih svaki sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.