

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmovertukne tabletter
Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Akeega 50 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat svarende til 446 mg abirateron.

Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat svarende til 446 mg abirateron.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder 241 mg lactose (se pkt. 4.4)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Akeega 50 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Gullig-orange til gullig-brune, ovale, filmovertukne tabletter (22 mm x 11 mm), præget med "N 50 A" på den ene side og glatte på den anden side.

Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Orange, ovale, filmovertukne tabletter (22 mm x 11 mm), præget med "N 100 A" på den ene side og glatte på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Akeega er indiceret til brug sammen med prednison eller prednisolon som behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) og BRCA1/2-mutationer (germline og/eller somatiske) hos voksne patienter, til hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Akeega plus prednison eller prednisolon bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Før initiering af behandling med Akeega, skal positiv BRCA-status fastslås ved hjælp af en valideret testmetode (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede startdosis af Akeega er 200 mg/1.000 mg (to tabletter a 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat) dagligt som enkeltdosis, der skal indtages på omtrent samme tidspunkt hver dag (se "Administration" nedenfor). Tabletten a 50 mg/500 mg er tilgængelig til dosisreduktion.

Medicinsk kastration med gonadotropinfrigivende hormonanaloger (GnRH) bør fortsætte under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastrerede.

Dosis af prednison eller prednisolon

Akeega bruges sammen med 10 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Behandlingsvarighed

Patienterne bør behandles, indtil sygdomsprogression, eller indtil uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis en dosis af enten Akeega, prednison eller prednisolon glemmes, skal denne tages snarest muligt den samme dag, hvorefter der fortsættes med den normale plan den efterfølgende dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Dosisjusteringer ved bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hos patienter, som udvikler grad ≥ 3 ikke-hæmatologiske bivirkninger, bør behandlingen afbrydes, og hensigtsmæssig medicinsk behandling iværksættes (se pkt. 4.4). Behandling med Akeega bør ikke genoptages, før toksicitetssymptomerne er remitteret til grad 1 eller baseline-niveau.

Hæmatologiske bivirkninger

Hos patienter, som udvikler en grad ≥ 3 eller intolerabel hæmatologisk toksicitet, bør dosering med Akeega afbrydes frem for seponeres, og understøttende behandling skal overvejes. Akeega bør seponeres permanent, hvis hæmatologisk toksicitet ikke er vendt tilbage til acceptable niveauer inden for 28 dage efter dosisafbrydelsen.

De anbefalede dosisjusteringer ved trombocytopeni og neutropeni er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer ved trombocytopeni og neutropeni

Grad 1	Ingen ændring, overvej ugentlig monitorering
Grad 2	Mindst ugentlig monitorering og overvej at tilbageholde Akeega indtil symptomerne er vendt tilbage til grad 1 eller baseline. ¹ Genoptag Akeega med anbefaling om ugentlig monitorering i 28 dage efter genstart af dosis.
Grad ≥ 3	<p>Tilbagehold Akeega og monitorer mindst en gang om ugen, indtil blodplader og neutrofiler er vendt tilbage til grad 1 eller baseline.¹ Genoptag derefter Akeega eller, hvis det er berettiget, brug to tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg).</p> <p>Det anbefales at monitorere blodtallene ugentligt i 28 dage efter genstart af dosis, eller hvis der startes med dosis af den lavere styrke (to 50 mg/500 mg tabletter). Når der startes med den lavere styrke, henvises der til "Anbefalet monitorering" herunder for yderligere oplysninger vedrørende leverfunktion.</p>
Anden forekomst \geq grad 3	<p>Tilbagehold Akeega, og monitorer mindst en gang om ugen, indtil blodplader og/eller neutrofiler er vendt tilbage til grad 1. Yderligere behandling bør genoptages med to tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg).</p> <p>Det anbefales at monitorere ugentligt i 28 dage efter genoptagelse af behandlingen med Akeega med lavere styrke. Når der startes med den lavere styrke (to 50 mg/500 mg tabletter), henvises der til "Anbefalet monitorering" herunder for yderligere oplysninger vedrørende leverfunktion.</p> <p>Overvej at seponere behandlingen, hvis patienten allerede tager Akeega-tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg).</p>
Tredje forekomst \geq grad 3	Seponer behandlingen permanent.

¹ Under afbrydelse af Akeega-behandlingen, kan lægen overveje at give abirateronacetat og prednison eller prednisolon for at opretholde den daglige dosis abirateronacetat (se ordinationsoplysningerne for abirateronacetat).

Yderligere dosering med Akeega må kun genoptages, når toksiciteten som følge af trombocytopeni og neutropeni er remitteret til grad 1 eller faldet til baseline-niveau. Behandlingen kan genoptages med Akeega med en lavere styrke, 50 mg/500 mg (2 tabletter). For de mest almindelige bivirkninger, se pkt. 4.8.

Ved anæmi af grad ≥ 3 bør Akeega afbrydes og der bør gives understøttende behandling, indtil grad ≤ 2 er genopnået. På basis af en klinisk vurdering bør dosisreduktion (to 50 mg/500 mg tabletter) overvejes, hvis anæmien vedvarer. De anbefalede dosisjusteringer ved anæmi er anført i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer ved anæmi

Grad 1	Ingen ændring, overvej ugentlig monitorering.
Grad 2	Mindst ugentlig monitorering i 28 dage, hvis anæmien ved baseline var grad ≤ 1 .
Grad ≥ 3	Tilbagehold Akeega ¹ , og giv understøttende behandling under monitorering mindst en gang om ugen, indtil grad ≤ 2 er genopnået. På basis af en klinisk vurdering bør dosisreduktion [to tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg)] overvejes, hvis anæmien vedvarer. Når der startes med den lavere styrke , henvises der til "Anbefalet monitorering" herunder for yderligere oplysninger vedrørende leverfunktion.
Anden forekomst \geq grad 3	Tilbagehold Akeega, og giv understøttende behandling under monitorering mindst en gang om ugen, indtil grad ≤ 2 er genopnået. Yderligere behandling bør genoptages med to tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg) . Det anbefales at monitorere ugentligt i 28 dage efter genoptagelse af behandlingen med Akeega med lavere styrke . Når der startes med den lavere styrke , henvises der til "Anbefalet monitorering" herunder for yderligere oplysninger vedrørende leverfunktion. Overvej at seponere behandlingen, hvis patienten allerede tager Akeega-tabletter med lavere styrke (50 mg/500 mg) .
Tredje forekomst \geq grad 3	På basis af en klinisk vurdering bør seponering af behandlingen med Akeega overvejes.

¹ Under afbrydelse af Akeega-behandlingen, kan lægen overveje at give abirateronacetat og prednison eller prednisolon for at opretholde den daglige dosis abirateronacetat (se ordinationsoplysningerne for abirateronacetat).

Levertoksicitet

Hos patienter, som får \geq grad 3 levertoksicitet (alanin-aminotransferase [ALAT] eller aspartat-aminotransferase [ASAT] stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse [ULN]), skal behandlingen med Akeega omgående indstilles, og leverfunktionen skal monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

Først efter at patientens leverfunktionsprøver er vendt tilbage til baselineniveauet, kan behandlingen genoptages ved en reduceret dosis i form af én Akeega-tablet med normal styrke (svarende til 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat). Patienter, der starter på behandlingen igen, skal have kontrolleret aminotransferaser mindst hver anden uge i tre måneder og en gang om måneden derefter. Hvis der atter opstår levertoksicitet med den reducerede dosis på 100 mg/500 mg dagligt (1 tablet), bør behandlingen med Akeega seponeres.

I tilfælde af svær levertoksicitet (ALAT eller ASAT $20 \times$ ULN) i løbet af behandlingen med Akeega, bør behandlingen seponeres permanent.

Behandlingen med Akeega skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler en samtidig stigning i ALAT større end $3 \times$ ULN og total bilirubin større end $2 \times$ ULN, i fravær af galdevejsobstruktion eller andre årsager, der kan være ansvarlige for den samtidig stigning (se pkt. 4.4).

Anbefalet monitorering

Der skal foretages komplet blodtælling før initiering af behandlingen, ugentligt i den første måned, hver anden uge i de næste to måneder, efterfulgt af månedlig monitorering i løbet det første år og derefter hver anden måned under resten af behandlingen, for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i alle hæmatologiske parametre (se pkt. 4.4).

Aminotransferaser i serum og total bilirubin bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneders behandling, efterfulgt af månedlig monitorering i løbet det første år og derefter hver anden måned i resten af behandlingens varighed. Når der startes med den lavere styrke (to tabletter) efter dosisafbrydelse, skal leverfunktionen kontrolleres hver anden uge i seks uger på grund af risikoen for øget eksponering for abirateron (se pkt. 5.2), før den normale monitorering genoptages. Serumkalium bør monitoreres månedligt i det første år og derefter hver anden måned i resten af behandlingens varighed (se pkt. 4.4).

Blodtryk bør monitoreres ugentligt i de første to måneder, månedligt i det første år og derefter hver anden måned i resten af behandlingens varighed.

Hos patienter med præ-eksisterende hypokaliæmi og patienter, der udvikler hypokaliæmi under behandling med Akeega, skal det overvejes at holde patientens kaliumniveau $\geq 4,0$ mM.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med præ-eksisterende let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af flere doser Akeega, der administreres til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller C). Dosisjustering kan ikke forudsiges. Brug af Akeega skal nøje vurderes til patienter med moderat nedsat leverfunktion, for hvem fordelene klart skal opveje den mulige risiko (se pkt. 4.4 og 5.2). Akeega er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, men der bør monitoreres nøje for hændelser i forbindelse med sikkerhed ved moderat nedsat nyrefunktion på grund af muligheden for øget eksponering for niraparib. Der findes ingen data om brug af Akeega vedr. patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, der er i hæmodialyse. Akeega må kun anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis fordelene opvejer den mulige risiko, og patienten skal monitoreres nøje for nyrefunktion og bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Akeega hos den pædiatriske population.

Administration

Akeega er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages som en enkeltdosis én gang dagligt. Akeega skal tages på tom mave, mindst 1 time inden eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2). Akeega-tabletter skal sluges hele med vand for at opnå optimal absorption, og de må ikke deles, knuses eller tygges.

Sikkerhedsforanstaltning, der skal tages for håndtering og administration af lægemidlet

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, bør bære handsker, når de håndterer tabletterne (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide (se pkt. 4.6).

Svært nedsat leverfunktion [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].

Akeega plus prednison eller prednisolon er kontraindiceret i kombination med Ra-223-behandling.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologiske bivirkninger

Der er rapporteret hæmatologiske bivirkninger (trombocytopeni, anæmi og neutropeni) hos patienter i behandling med Akeega (se pkt. 4.2).

Det anbefales at foretage komplet blodtælling ugentligt i den første måned, hver anden uge i de næste to måneder, efterfulgt af månedlig monitorering i løbet det første år og derefter hver anden måned under resten af behandlingen, for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i alle hæmatologiske parametre under behandlingen (se pkt. 4.2).

Individuelle laboratorieværdier kan berettige ugentlig overvågning i den anden måned.

Hvis en patient udvikler alvorlig vedvarende hæmatologisk toksicitet, herunder pancytopeni, som ikke remitterer inden for 28 dage efter afbrydelse, skal Akeega seponeres.

På grund af risikoen for trombocytopeni bør andre lægemidler, der nedsætter trombocytallet, anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager Akeega (se pkt. 4.8).

Når der startes med den lavere styrke (to tabletter) efter dosisafbrydelse på grund af hæmatologiske bivirkninger, skal leverfunktionen kontrolleres hver anden uge i seks uger på grund af risikoen for øget eksponering for abirateron (se pkt. 5.2), før den normale monitorering genoptages (se pkt. 4.2).

Hypertension

Akeega kan forårsage hypertension, og præeksisterende hypertension bør kontrolleres tilstrækkeligt, før behandling med Akeega påbegyndes. Blodtrykket bør monitoreres mindst ugentligt i to måneder, herefter månedligt i det første år og hver anden måned derefter under resten af behandlingen med Akeega.

Hypokaliæmi, væskeretention og kardiovaskulære bivirkninger som følge af forhøjet mineralokortikoidniveau

Akeega kan forårsage hypokaliæmi og væskeretention (se pkt. 4.8) som følge af de forhøjede mineralokortikoidniveauer forårsaget af CYP17-hæmning (se pkt. 5.1). Samtidig administration af et kortikosteroid hæmmer virkningen af det adrenokortikotrope hormon (ACTH), hvilket fører til en reduktion af forekomsten og sværhedsgraden af disse bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis tilgrundliggende medicinske tilstande kan kompromitteres af hypokaliæmi (f.eks. patienter, der får hjerteglykosider) eller væskeretention (f.eks. patienter med hjerterinsufficiens samt hos patienter med svær eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikulær arytmi eller med svært nedsat nyrefunktion). Der er blevet observeret QT-forlængelse hos patienter, der udvikler hypokaliæmi i forbindelse med Akeega-behandling. Hypokaliæmi og væskeretention bør korrigeres og kontrolleres.

Før behandling af patienter med betydelig risiko for kongestiv hjerterinsufficiens (f.eks. anamnese med hjertesvigt eller hjertetilfælde såsom iskæmisk hjertesygdom) skal hjerterinsufficiensen behandles og hjertefunktionen optimeres. Væskeretention (vægtstigning, perifere ødemer) og andre tegn og symptomer på kongestiv hjerterinsufficiens skal monitoreres hver anden uge i tre måneder og derefter månedligt, og uregelmæssigheder skal korrigeres. Akeega bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med kardiovaskulær sygdom.

Håndteringen af kardielle risikofaktorer (herunder hypertension, dyslipidæmi og diabetes) bør optimeres hos patienter, der får Akeega, og disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på hjertesygdom.

Abirateronacetat, en komponent i Akeega, øger mineralokortikoidniveauet og indebærer en risiko for kardiovaskulære hændelser. Et forhøjet mineralokortikoidniveau kan forårsage hypertension, hypokaliæmi og væskeretention. Tidligere eksponering for androgen deprivationsbehandling (ADT) samt høj alder er yderligere risikofaktorer for kardiovaskulær morbiditet og dødelighed. MAGNITUDE-studiet ekskluderede patienter med klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle eller venøse trombotiske hændelser i løbet af de seneste seks måneder, svær eller ustabil angina pectoris, NYHA-klasse II til IV hjerterinsufficiens eller uddrivningsfraktion < 50 %. Patienter med hjertesvigt i anamnesen bør klinisk optimeres, og passende behandling af symptomer skal institueres. I tilfælde af et klinisk signifikant fald i hjertefunktionen bør det overvejes at seponere Akeega.

Infektioner

I MAGNITUDE-studiet forekom der oftere svære infektioner, herunder covid-19-infektioner med dødelig udgang, hos patienter i behandling med Akeega. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion. Der kan forekomme svære infektioner med fravær af neutropeni og/eller leukopeni.

Lungeemboli (LE)

I MAGNITUDE-studiet blev der rapporteret om tilfælde af LE hos patienter, der blev behandlet med Akeega, med en højere hyppighed sammenlignet med kontrolgruppen. Patienter med lungeemboli eller venetrombose i anamnesen kan have større risiko for et nyt tilfælde af dette. Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på lungeemboli. Patienter, der har kliniske symptomer på LE, bør omgående udredes og derefter behandles på passende vis.

Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk lidelse, som kan præsentere sig med hurtigt udviklende symptomer, herunder kramper, hovedpine, ændret mental status, synsforstyrrelser eller kortikal blindhed, ledsaget eller ikke ledsaget af hypertension. Diagnosen PRES skal bekræftes ved hjælp af en hjernescanning, fortrinsvis magnetisk resonans (MR).

Der er rapporteret PRES hos patienter i behandling med 300 mg niraparib (en komponent i Akeega) som monoterapi i ovariecancerpopulationen. Blandt prostatacancerpatienter, der blev behandlet med 200 mg niraparib, blev der i MAGNITUDE-studiet ikke indberettet tilfælde af PRES.

I tilfælde af PRES bør behandlingen med Akeega seponeres permanent og hensigtsmæssig medicinsk behandling institueres.

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

Levertoksicitet er blevet udpeget som en vigtig identificeret risiko ved abirateronacetat, en komponent i Akeega. Mekanismen bag levertoksicitet i relation til abirateronacetat er ikke fuldstændigt klarlagt. Patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (NCI-klassificering) og patienter med Child-Turcotte-Pugh-klasse B og C blev udelukket fra Akeega-kombinationsstudierne.

I MAGNITUDE-studiet og i alle de kliniske kombinationsstudier blev risikoen for levertoksicitet begrænset ved at udelukke patienter med hepatitis ved baseline eller med signifikant unormale leverfunktionstest (total serum bilirubin > 1,5 × ULN eller konjugeret bilirubin > 1 × ULN og ASAT eller ALAT > 3 × ULN).

I de kliniske studier sås markante stigninger i leverenzymen, hvilket i sjældne tilfælde førte til afbrydelse eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.8). Aminotransferase i serum og total bilirubinniveau bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneders behandling og månedligt derefter i det første år og derefter hver anden måned, så længe behandlingen varer. Når der startes med den lavere styrke (to tabletter) efter dosisafbrydelse, skal leverfunktionen

kontrolleres hver anden uge i seks uger på grund af risikoen for øget eksponering for abirateron (se pkt. 5.2), før den normale monitorering genoptages. I tilfælde af kliniske symptomer, der indikerer udvikling af levertoksicitet, skal der straks udføres kontrol af aminotransferaser. Udvikling af forhøjede aminotransferaser hos patienter, der behandles med Akeega, skal håndteres omgående med afbrydelse af behandlingen. Hvis ALAT eller ASAT på noget tidspunkt stiger til $> 5 \times \text{ULN}$, skal behandlingen med Akeega afbrydes, og leverfunktionen skal overvåges nøje. Først efter at patientens leverfunktionsprøver er vendt tilbage til baselineniveauet, kan behandlingen genoptages ved en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Behandlingen bør seponeres permanent hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT $> 20 \times \text{ULN}$. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler en samtidig stigning i ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ og total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, i fravær af galdevejsobstruktion eller andre årsager, der kan være ansvarlige for den samtidige stigning.

I tilfælde af svær levertoksicitet (ALAT eller ASAT $20 \times \text{ULN}$) på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen, bør behandlingen med Akeega seponeres permanent.

Patienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis blev ekskluderet fra de kliniske studier, og der foreligger således ingen data, der understøtter brugen af Akeega hos denne population.

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller enhver ASAT og TB $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$) er blevet vist at øge systemisk eksponering for abirateron og niraparib (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af flere doser af Akeega, der administreres til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Brug af Akeega skal nøje vurderes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, for hvem fordelene klart skal opveje den mulige risiko (se pkt. 4.4 og 5.2). Akeega bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hypoglykæmi

Der er rapporteret tilfælde af hypoglykæmi ved administration af abirateronacetat (en komponent i Akeega) plus prednison/prednisolon til patienter med præeksisterende diabetes, som fik pioglitazon eller repaglinid (metaboliseret af CYP2C8) (se pkt. 4.5). Derfor bør blodglucose overvåges hos patienter med diabetes.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML)

MDS/AML, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet rapporteret i ovariecancerstudier blandt patienter, der fik 300 mg niraparib (en komponent i Akeega).

I MAGNITUDE-studiet er der ikke set tilfælde af MDS/AML hos patienter behandlet med 200 mg niraparib og 1.000 mg abirateronacetat plus prednison eller prednisolon.

Ved formodning om MDS/AML eller forlænget hæmatologisk toksicitet, der ikke forsvinder efter behandlingsafbrydelse eller dosisreduktion, skal patienten henvises til en hæmatolog for yderligere udredning. Hvis MDS og/eller AML bekræftes, skal behandlingen med Akeega afbrydes permanent, og patienten skal have passende behandling.

Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

Forsigtighed tilrådes, og patienterne bør overvåges for adrenokortikal insufficiens, hvis deres behandling med prednison eller prednisolon seponeres. Hvis Akeega fortsættes efter seponering af kortikosteroider, bør patienterne overvåges for symptomer på et forhøjet mineralokortikoidniveau (se ovenfor).

Hos patienter, der får prednison eller prednisolon, og som er udsat for usædvanligt stress, kan der opstå behov for en øget dosis kortikosteroider før, under og efter den stressende situation.

Knoglemineraltæthed

Der kan forekomme nedsat knoglemineraltæthed hos mænd med metastaserende avanceret prostatacancer. Anvendelse af Akeega i kombination med et glukokortikoid kan muligvis øge denne virkning.

Øget risiko for frakturer og dødelighed i kombination med radium (Ra)-223 dichlorid

Behandling med Akeega plus prednison eller prednisolon i kombination med Ra-223 er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af en øget risiko for frakturer og en tendens til øget dødelighed blandt patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk prostatacancer som observeret i kliniske forsøg med abirateronacetat, en komponent i Akeega.

Efterfølgende behandling med Ra-223 må ikke påbegyndes før mindst fem dage efter den sidste administration af Akeega i kombination med prednison eller prednisolon.

Hyperglykæmi

Anvendelse af glukokortikoider kan forårsage hyperglykæmi, og blodglucose bør måles hyppigt hos patienter med diabetes.

Påvirkning af skeletmuskulatur

Der er ikke set tilfælde af myopati og rabdomyolyse hos patienter i behandling med Akeega. I monoterapi-studier med abirateronacetat (en komponent i Akeega) indtraf de fleste tilfælde inden for de første seks måneder af behandlingen og remitterede efter seponering af abirateronacetat. Forsigtighed tilrådes hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med myopati/rabdomyolyse.

Interaktion med andre lægemidler

Medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder, bør stærke CYP3A4-induktorer undgås under behandlingen på grund af risiko for nedsat eksponering for abirateron (se pkt. 4.5).

Lactose og natrium

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med Akeega. De interaktioner, der er blevet identificeret i studier med de enkelte komponenter af Akeega (niraparib eller abirateronacetat), fastslår de interaktioner, der kan forekomme med Akeega.

Andre lægemidlers virkning på niraparib eller abirateronacetat

CYP3A4-induktorer og -hæmmere

Abirateron er et CYP3A4-substrat. I et klinisk studie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmediceret med den potente CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg dagligt i seks dage, efterfulgt af en enkelt dosis abirateronacetat på 1.000 mg, faldt abiraterons gennemsnitlige plasma-AUC_∞ med 55 %. Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, perikon [*Hypericum perforatum*]) skal undgås under behandlingen med Akeega, medmindre der ikke er andre behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4).

I et separat klinisk studie med raske forsøgspersoner havde samtidig administration af ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, ingen klinisk relevant indvirkning på abiraterons farmakokinetik.

Niraparibs eller abirateronacetats virkning på andre lægemidler

CYP2D6-substrater

Abirateron hæmmer CYP2D6. I et klinisk studie til bestemmelse af virkningerne af abirateronacetat plus prednison (AAP) efter en enkelt dosis af CYP2D6-substratet dextromethorphan steg den systemiske eksponering (AUC) for dextromethorphan ca. med faktor 2,9. AUC₂₄ for dextromethorphan, dextromethorphanes aktive metabolit, steg med ca. 33 %. Det bør overvejes at reducere dosis for lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2D6. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol.

CYP2C8-substrater

Abirateron hæmmer CYP2C8. I et klinisk studie, som blev foretaget med raske forsøgspersoner, blev AUC for pioglitazon, et CYP2C8-substrat, øget med 46 %, og AUC'er for M-III og M-IV, pioglitazonens aktive metabolitter, blev begge formindsket med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på 1.000 mg abirateronacetat. På grund af abirateronacetat-komponenten skal patienterne monitoreres for tegn på toksicitet relateret til et CYP2C8-substrat med et snævert terapeutisk indeks, hvis et sådant anvendes samtidigt med Akeega. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8, omfatter pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

Farmakodynamiske interaktioner

Kombinationen af Akeega og vacciner eller immunsupprimerende midler er ikke undersøgt.

Der foreligger begrænsede data for niraparib i kombination med cytotoxiske lægemidler. Der skal udvises forsigtighed, hvis Akeega anvendes i kombination med levende eller levende svækkede vacciner, immunsuppressiva eller med andre cytotoxiske lægemidler.

Anvendelse sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal der udvises forsigtighed ved administration af Akeega sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv.

Anvendelse sammen med spironolacton

Spironolacton binder til androgenreceptoren og kan øge koncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA). Anvendelse sammen med Akeega frarådes (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om komponenterne i Akeega eller deres metabolitter er til stede i sæd.

Følgende gælder under behandlingen og i fire måneder efter sidste dosis Akeega:

- Der skal bruges kondom, hvis patienten dyrker sex med en gravid kvinde.
- Hvis patienten dyrker sex med en kvinde i den fertile alder, skal der bruges kondom sammen med en anden metode til sikker kontraktion.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3)

Graviditet

Akeega er ikke beregnet til kvinder (se pkt. 4.3).

Der ingen data fra anvendelse af Akeega til gravide kvinder. Baseret på begge komponenters virkningsmekanisme og resultater fra dyreforsøg med abirateronacetat har Akeega potentiale til at forårsage fosterskade. Der ikke udført dyreforsøg til evaluering af udviklings- og reproduktionstoksicitet med niraparib (se pkt. 5.3).

Amning

Akeega er ikke beregnet til kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende Akeegas virkning på fertilitet. I dyreforsøg blev mandlig fertilitet reduceret med niraparib eller abirateronacetat, men disse virkninger var reversible efter ophør af behandlingen (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Akeega påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der tager Akeega, kan opleve asteni, træthed, svimmelhed eller koncentrationsbesvær. Patienterne skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil for Akeega er baseret på data fra et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, MAGNITUDE kohorte 1 (N = 212). De mest almindelige bivirkninger, uanset grad, der forekom hos > 10 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen, var anæmi (52,4 %), hypertension (34,0 %), forstoppelse (34,0 %), træthed (31,1 %), kvalme (25,0 %), trombocytopeni (24,1 %), dyspnø (18,9 %), artralgi (18,4 %), rygsmerter (17,9 %), asteni (17,0 %), neutropeni (16,0 %), nedsat appetit (15,6 %), hypokaliæmi (15,6 %), opkastning (15,1 %), svimmelhed (13,2 %), abdominalsmerter (12,7 %), hyperglykæmi (12,7 %), forhøjet basisk fosfatase i blodet (11,8 %), vægttab (11,8 %), søvnløshed (11,3 %), leukopeni (10,8 %), lymfopeni (10,8 %), forhøjet blodkreatinin (10,4 %) og urinvejsinfektion (10,4 %). De hyppigst observerede bivirkninger af grad 3-4 var anæmi (30,7 %), hypertension (16,5 %), trombocytopeni (8,5 %), neutropeni (6,6 %), forhøjet basisk fosfatase i blodet (5,7 %) og hypokaliæmi (5,7 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3: Bivirkninger påvist i kliniske studier

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelig	urinvejsinfektion
	almindelig	pneumoni, bronkitis, nasopharyngitis
	ikke almindelig	urosepsis, konjunktivitis
Blod og lymfesystem	meget almindelig	anæmi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni
	ikke kendt	pancytopeni ⁷
Immunsystemet	ikke kendt	overfølsomhed (herunder anafylaksi) ⁷
Det endokrine system	ikke kendt	binyreinsufficiens ⁹
Metabolisme og ernæring	meget almindelig	nedsat appetit, hypokaliæmi, hyperglykæmi
	almindelig	hypertriglyceridæmi
Psykkiske forstyrrelser	meget almindelig	søvnløshed
	almindelig	depression, angst
	ikke almindelig	forvirringstilstand
	ikke kendt	kognitiv svækkelse ⁸

Nervesystemet	meget almindelig	svimmelhed
	almindelig	Hovedpine, kognitiv forstyrrelse
	ikke almindelig	dysgeusi
	ikke kendt	Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES) ⁷
Hjerte	almindelig	takykardi, hjertebanken, atrieflimren, hjertesvigt ¹ , myokardieinfarkt, angina pectoris ²
	ikke almindelig	QT-forlængelse
Vaskulære sygdomme	meget almindelig	hypertension
	ikke kendt	hypertensiv krise ⁷
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	dyspnø
	almindelig	hoste, lungeemboli, pneumonitis
	ikke almindelig	epistaxis
	ikke kendt	allergisk alveolitis ⁹
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	forstoppelse, kvalme, opkastning, abdominalsmerter ³
	almindelig	dyspepsi, diarré, abdominal distension, stomatitis, mundtørhed
	ikke almindelig	slimhindeinflammation
Lever og galdeveje	almindelig	leversvigt ⁴
Hud og subkutane væv	almindelig	udslæt ⁵
	ikke almindelig	fotosensibilitet
Knogler, led, muskler og bindevæv	meget almindelig	rygsmerter, artralgi
	almindelig	myalgi
	ikke kendt	myopati ⁹ , rabdomyolyse ⁹
Nyrer og urinveje	almindelig	hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig	træthed, asteni
	almindelig	perifert ødem
Undersøgelser	meget almindelig	forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab, forhøjet blodkreatinin
	almindelig	forhøjet ASAT, forhøjet ALAT
	ikke almindelig	forhøjet gamma-glutamyltransferase
	almindelig	frakturer ⁶
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	almindelig	

¹ Omfatter kongestiv hjertesvigt, cor pulmonale, venstre ventrikel-dysfunktion

² Omfatter koronararteriesygdom, akut koronarsyndrom

³ Omfatter øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter

⁴ Omfatter cytolytisk hepatitis, levertoksicitet, leversvigt

⁵ Omfatter udslæt, erytem, dermatitis, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt

⁶ Omfatter osteoporose og osteoporoserelaterede frakturer

⁷ Ikke observeret for Akeega. Rapporteret efter markedsføringen med niraparib monoterapi

⁸ Ikke observeret for Akeega. Rapporteret med niraparib monoterapi

⁹ Ikke observeret for Akeega. Rapporteret efter markedsføringen med abirateron monoterapi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Hæmatologiske toksiciteter (anæmi, trombocytopeni og neutropeni), herunder laboratoriefund, er de hyppigste bivirkninger, der kan tilskrives niraparib (en komponent i Akeega). Disse toksiciteter indtrådte generelt inden for de første tre måneder af behandlingen, og incidensen faldt over tid.

I MAGNITUDE-studiet og andre Akeega-studier var de følgende hæmatologiske parametre inklusionskriterier: absolut neutrofilal (ANC) ≥ 1.500 celler/ μ l; blodplader ≥ 100.000 celler/ μ l og

hæmoglobin ≥ 9 g/dl. Hæmatologiske bivirkninger blev håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning og dosisjusteringer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Anæmi

Anæmi var den hyppigste bivirkning (52,4 %) og den hyppigst observerede grad 3-4-hændelse (30,7 %) i MAGNITUDE-studiet. Anæmi forekom tidligt i behandlingsforløbet (mediantiden til symptomdebut var 64 dage). I MAGNITUDE-studiet fandt dosisafbrydelser sted hos 24,1 % og dosisreduktioner hos 13,7 % af patienterne. Syvogtyve procent af patienterne modtog mindst én anæmi-relateret erythrocyttransfusion. Anæmi var årsag til seponering hos et relativt lille antal patienter (2,8 %).

Trombocytopeni

I MAGNITUDE-studiet rapporterede 24,1 % af de behandlede patienter trombocytopeni, mens 8,5 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3-4. Mediantiden fra første dosis til første symptomdebut var 71 dage. I MAGNITUDE-studiet blev trombocytopeni håndteret ved hjælp af dosisjustering (afbrydelse 11,3 % og reduktion 2,8 %) og trombocytransfusion (3,8 %), hvor det var relevant (se pkt. 4.2). Seponering fandt sted hos 0,5 % af patienterne. I MAGNITUDE-studiet oplevede 1,9 % af patienterne en ikke-livstruende blødning.

Neutropeni

I MAGNITUDE-studiet oplevede 16,0 % af patienterne neutropeni, hvoraf 6,6 % af patienterne rapporterede neutropeni af grad 3-4. Mediantiden fra første dosis til første indberetning var 65 dage. Neutropeni førte til afbrydelse af behandlingen hos 6,6 % og til dosisreduktion hos 1,4 % af patienterne. Der var ingen seponeringer af behandlingen som følge af neutropeni. I MAGNITUDE-studiet havde 0,9 % af patienterne en samtidig infektion.

Hypertension

Hypertension er en bivirkning for begge komponenter i Akeega og patienter med ukontrolleret hypertension (vedvarende systolisk blodtryk [BP] ≥ 160 mmHg eller diastolisk BP ≥ 100 mmHg) blev udelukket i alle kombinationsstudier. Hypertension blev rapporteret hos 34 % af patienterne, hvoraf 16,5 % havde grad ≥ 3 . Mediantiden til symptomdebut af hypertension var 60,5 dage. Hypertension blev behandlet med supplerende lægemidler.

Patienterne skal have blodtrykket kontrolleret, før Akeega påbegyndes, og blodtrykket bør overvåges under behandlingen (se pkt. 4.4).

Hjertehændelser

I MAGNITUDE-studiet var incidensen af TEAE'er for hjertesygdom (alle grader) ens i begge arme, bortset fra kategorien arytmier, hvor der blev observeret AE'er hos 13,2 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og 7,6 % af patienterne i placebo plus AAP-armen (se pkt. 4.4). Den større forekomst af arytmier skyldtes overvejende hændelser af lav grad med hjertebanken, takykardi og atrielle arytmier.

Mediantiden til symptomdebut af arytmiske hændelser var 81 dage i niraparib plus AAP-armen og 262 dage i placebo plus AAP-armen. Arytmi blev afhjulpet hos 64,3 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og hos 62,5 % af forsøgspersonerne i placebo plus AAP-armen.

Hyppigheden af hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt var 2,8 % i niraparib plus AAP-armen vs. 1,9 % i placebo plus AAP-armen. Mediantiden til symptomdebut af AESI'en hjertesvigt var 312 dage i niraparib plus AAP-armen og 83 dage i placebo plus AAP-armen. Hjertesvigt blev afhjulpet hos 16,7 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og hos 25 % af patienterne i placebo plus AAP-armen.

Den grupperede term iskæmisk hjertesygdom (herunder de foretrukne termer angina pectoris, akut myokardieinfarkt, akut koronarsyndrom, ustabil angina og arteriosklerose i koronararterie) forekom hos 5,2 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen vs. 4,7 % i placebo plus AAP-armen. Mediantiden til symptomdebut af AESI'en iskæmisk hjertesygdom var 684 dage i niraparib plus

AAP-armen og 296 dage i placebo plus AAP-armen. Iskæmisk hjertesygdom blev afhjulpet hos 81,8 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og 80 % af patienterne i placebo plus AAP-armen.

Levertoksicitet

Den overordnede forekomst af levertoksicitet i MAGNITUDE-studiet var ens for niraparib plus AAP-armen (14,2%) og placebo plus AAP-armen (12,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4). Størstedelen af disse hændelser var aminotransferaseforhøjelser af lav grad. Grad 3 hændelser forekom hos 1,4 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen, og en grad 4 hændelse forekom hos en enkelt patient (0,5 %). Forekomsten af SAE'er var også 1,4 %. Mediantiden til symptomdebut af levertoksicitet i MAGNITUDE-studiet var 43 dage. Levertoksicitet blev håndteret ved hjælp af dosisafbrydelser hos 1,9 % og dosisreduktion hos 0,9 % af patienterne. I MAGNITUDE-studiet seponerede 0,9 % af patienterne behandlingen som følge af levertoksicitet.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med Akeega hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering med Akeega. I tilfælde af overdosering skal lægerne følge de generelle understøttende foranstaltninger og behandle patienterne symptomatisk, herunder monitorere for arytmier, hypokaliæmi samt symptomer på væskeretention. Leverfunktionen bør også kontrolleres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XK52

Virkningsmekanisme

Akeega er en kombination af niraparib, en poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-hæmmer, og abirateronacetat (et prodrug af abirateron), en CYP17-hæmmer rettet mod to onkogene afhængigheder, hos patienter med mCRPC og HRR-genmutationer.

Niraparib

Niraparib er en hæmmer af poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-enzymene, PARP-1 og PARP-2, der spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro*-studier har vist, at niraparib-induceret cytotoxicitet kan hæmme PARP-enzymatisk aktivitet og øget dannelse af PARP-DNA-komplekser, hvilket resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

Abirateronacetat

Abirateronacetat konverteres *in vivo* til abirateron – en androgen biosyntese-hæmmer. Helt specifikt er abirateron en selektiv hæmmer af enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzym eksprimeres under og er nødvendigt for androgen biosyntese i tumurvæv i testikler, binyrer og prostata tumurvæv. CYP17 katalyserer konverteringen af henholdsvis pregnenolon og progesteron til testosteron-forstadierne DHEA og androstenedion ved hjælp af 17 α -hydroxylering og spaltning af C17,20-bindingen. CYP17-hæmning medfører også øget produktion af mineralokortikoid i binyrerne (se pkt. 4.4).

Androgen-følsomme prostatakarcinomer responderer på behandling, der nedsætter androgenniveauet. Androgen deprivationsbehandling såsom behandling med luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, nedsætter produktion af androgen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktion i binyrerne eller i tumoren. Behandling med abirateron nedsætter serum-testosteron til et ikke-påviseligt niveau (målt med kommercielle kvantitative bestemmelser), når det gives sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk virkning

Abirateronacetat

Abirateron nedsætter serum-testosteron og andre androgener til lavere koncentrationer, end der opnås ved hjælp af LHRH-analoger alene eller med orkiektomi. Det skyldes den selektive hæmning af CYP17-enzymet, som er nødvendig for androgen-biosyntesen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Førstelinjebehandling af mCRPC-patienter med BRCA1/2-mutationer

Akeegas effekt blev evalueret i et randomiseret, placebokontrolleret, klinisk fase 3 multicenterstudie med patienter med mCRPC, MAGNITUDE (Studie 64091742PCR3001).

MAGNITUDE var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie, der evaluerede behandling med kombinationen niraparib (200 mg) og abirateronacetat (1.000 mg) plus prednison (10 mg) dagligt versus AAP-standardbehandling. Effektdata er baseret på kohorte 1, der bestod af 423 patienter med mCRPC og udvalgte HRR-genmutationer, som blev randomiseret (1:1) til at modtage enten niraparib plus AAP (N = 212) eller placebo plus AAP (N = 211) oralt en gang om dagen. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller død.

Patienter med mCRPC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling i forbindelse med mCRPC, bortset fra kortvarig tidligere AAP-behandling (op til 4 måneder) og igangværende ADT-behandling, var kvalificerede. Plasma-, blod- og/eller tumorvævsprøver blev testet for alle patienterne ved hjælp af validerede næstegenerations sekvenseringstests for at bestemme germline og/eller somatiske HRR-genmutationer. 225 forsøgspersoner med BRCA1/2-mutationer deltog i studiet (113 fik Akeega). Yderligere 198 patienter med en non-BRCA1/2-mutation (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) deltog i studiet (99 fik Akeega).

Det primære endepunkt var radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) bestemt ved blindet, uafhængigt, centralt review (BICR) baseret på Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (bløddelslæsioner) og Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3)-kriterier (knoglelæsioner). Tid til symptomatisk progression, tid til cytotoxisk kemoterapi (TCC) og samlet overlevelse (OS) blev inkluderet som sekundære effektendepunkter.

I populationen med alle HRR viste de primære effektresultater med en median opfølgning på 18,6 måneder en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurderet rPFS med en HR = 0,729 (95 % CI: 0,556; 0,956, p = 0,0217).

Tabel 4 sammenfatter demografi og baseline-karakteristika for BRCA-patienterne, der blev inkluderet i kohorte 1 i MAGNITUDE-studiet. Median PSA ved diagnose var 41,07 µg/l (interval 01-12 080). Alle patienterne havde en score på 0 eller 1 i Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ved inkludering i studiet. Alle patienter, som ikke tidligere havde fået foretaget orkiektomi, fortsatte androgen deprivationsterapi med en GnRH-analog.

Tabel 4: Sammenfatning af demografi og baselinekarakteristika i MAGNITUDE-studiet, kohorte 1 (BRCA)

	Akeega+P¹ N = 113 n (%)	Placebo+AAP¹ N = 112 n (%)	Total N = 225 n (%)
Alder (år)			
< 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)
Median	67,0	68,0	68,0
Interval	45-100	43-88	43-100
Race			
Kaukasisk	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiatisk	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Sort	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Ukendt	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikationsfaktorer			
Tidligere eksponering for taxanbaseret kemoterapi	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Tidligere eksponering for AR-måltretet terapi	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Tidligere anvendelse af AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Sygdomskaraktistika ved baseline			
Gleason-score ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Knogleinvolvering	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Visceral sygdom (lever, lunge, binyre, andet)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastasesstadie ved første diagnose (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediantid fra første diagnose til randomisering (år)	2,00	2,31	2,26
Mediantid fra mCRPC til første dosis (år)	0,27	0,28	0,27
BPI-SF-smertescore (sidste score før første dosis)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 til 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
ECOG-performancestatus-score			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P = prednison eller prednisolon

Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurderet rPFS i den primære analyse for BRCA-forsøgspersoner behandlet med niraparib plus AAP sammenlignet med BRCA-forsøgspersoner behandlet med placebo plus AAP. De vigtigste effektresultater fra BRCA-populationen er vist i tabel 5. Kaplan-Meier-kurverne for BICR-vurderet rPFS hos BRCA-populationen er vist i figur 1.

Tabel 5: Effektresultater fra BRCA-populationen i MAGNITUDE-studiet

Endepunkter	Akeega+P ¹ (N = 113)	Placebo+AAP ¹ (N = 112)
Radiografisk progressionsfri overlevelse ²		
Sygdomsprogression eller dødsfald (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Median, måneder (95 % KI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Hazard ratio (95 % KI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-værdi	0,0014	
Samlet overlevelse ³		
Hazard-ratio (95 % KI)	0,788 (0,554; 1,120)	

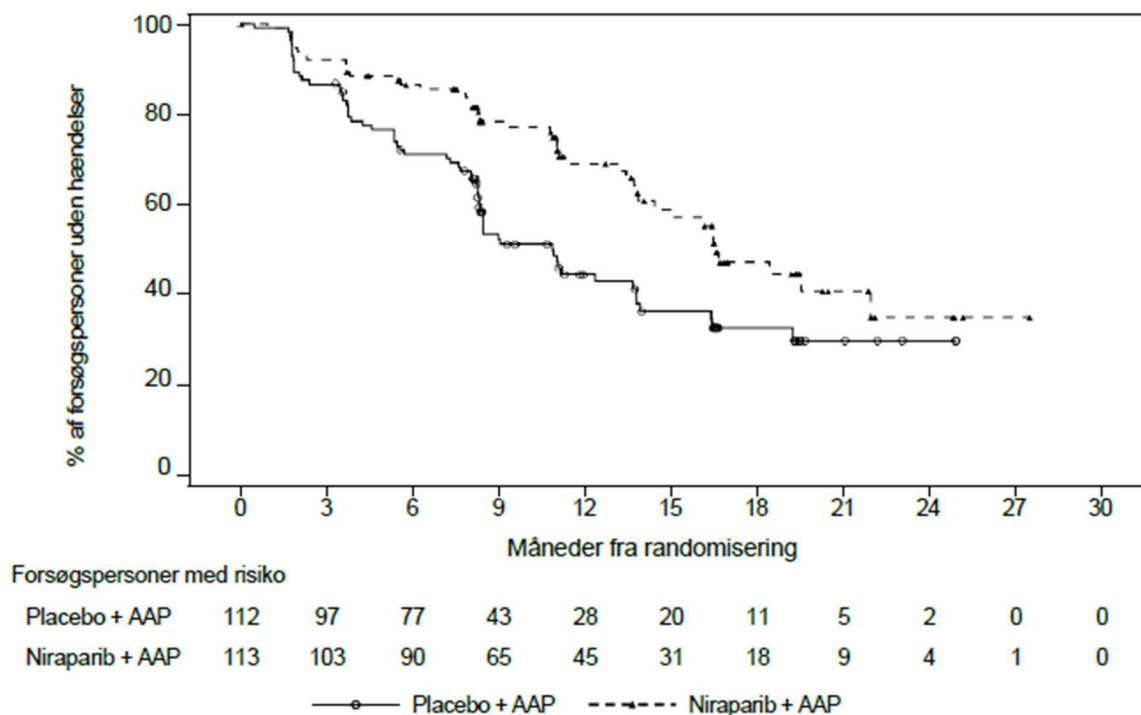
¹ P = prednison eller prednisolon

² Primær analyse/interimanalyse (skæringsdato for data: 08OKT2021), med en median opfølgning på 18,6 måneder

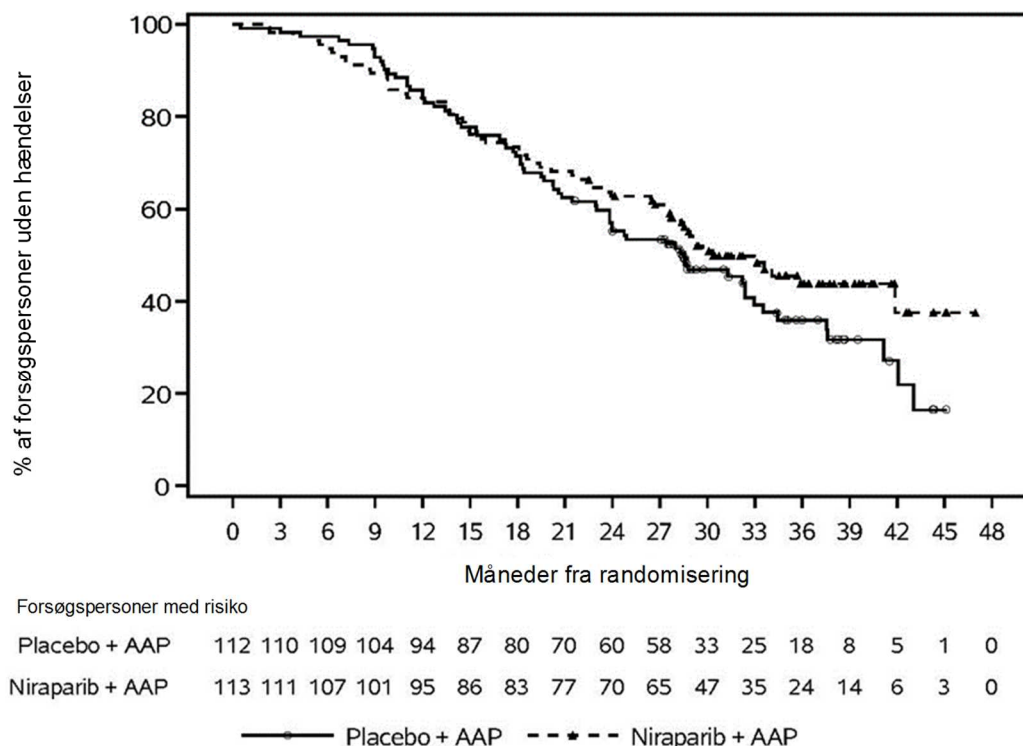
³ Endelig analyse (skæringsdato for data: 15MAJ2023), med en median opfølgning på 35,9 måneder

NE = Kan ikke estimeres

Figur 1: Kaplan-Meier-plot over BICR-vurderet radiologisk progressionsfri overlevelse hos BRCA-populationen (MAGNITUDE, primær analyse)



Figur 2: Kaplan-Meier-plot over samlet overlevelse (MAGNITUDE, kohorte 1, BRCA, endelig analyse)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Akeega i alle undergrupper af den pædiatriske population med maligne neoplasmer i prostata (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af niraparib og abirateron har ingen indvirkning på deres individuelle eksponering. AUC og C_{\max} er sammenlignelige for niraparib og abirateron, når de administreres som Akeega med normal styrke (100 mg/500 mg) filmovertrukket tablet eller som en kombination af individuelle komponenter sammenlignet med de respektive monoterapiers eksponering.

Absorption

Akeega

Hos mCRPC-patienter blev den maksimale plasmakoncentration, efter administration af flere doser Akeega-tabletter, under fastende og modificeret fastende forhold, opnået inden for en mediantid på 3 timer for niraparib og en mediantid på 1,5 timer for abirateron.

I et studie af den relative biotilgængelighed var den maksimale (C_{\max}) og samlede ($AUC_{0-72\text{ h}}$) eksponering for abirateron hos mCRPC-patienter ($n = 67$), der blev behandlet med Akeega filmovertrukne tabletter med den lavere styrke (2 x 50 mg/500 mg), henholdsvis 33 % og 22 % højere sammenlignet med eksponeringen hos patienter ($n = 67$), der tog de individuelle enkeltstoffer (100 mg niraparib-kapsel og 4 x 250 mg abirateronacetat-tabletter) (se pkt. 4.2). Variabiliteten i eksponering blandt forsøgspersoner (%CV) var henholdsvis 80,4 % og 72,9 %. Eksponeringen for niraparib var sammenlignelig mellem Akeega filmovertrukne tabletter med den lavere styrke og enkeltstofferne.

Niraparib

Den absolutte biotilgængelighed af niraparib er ca. 73 %. Niraparib er et substrat af P-glycoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). På grund af dets høje permeabilitet og biotilgængelighed er risikoen for klinisk relevante interaktioner med lægemidler, der hæmmer disse transportører, imidlertid usandsynlig.

Abirateronacetat

Abirateronacetat konverteres hurtigt *in vivo* til abirateron (se pkt. 5.1).

Administration af abirateronacetat i forbindelse med et måltid, sammenlignet med administration i fastende tilstand, resulterede i en stigning på op til en faktor 10 (AUC) og op til en faktor 17 (C_{\max}) i gennemsnitlig systemisk eksponering for abirateron, afhængigt af måltidets fedtindhold. I betragtning af den normale variation i måltiders indhold og sammensætning kan indtagelse af abirateronacetat i forbindelse med et måltid potentielt resultere i stærkt variabel eksponering. Abirateronacetat må derfor ikke indtages i forbindelse med et måltid.

Fordeling

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var det tilsyneladende fordelingsvolumen af niraparib og abirateron henholdsvis 1.117 l og 25.774 l, hvilket tyder på en omfattende ekstravaskulær fordeling.

Niraparib

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83,0 %), hovedsageligt med serumalbumin.

Abirateronacetat

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

Biotransformation

Niraparib

Niraparib metaboliseres primært af carboxylesterase (CE) og danner en væsentlig inaktiv metabolit, M1. I et massebalancestudie var M1 og M10 (de efterfølgende dannede M1-glucuronider) de væsentligste cirkulerende metabolitter. Potentialet for at hæmme CYP3A4 i tarmene er ikke blevet fastlagt ved relevante niraparib-koncentrationer. Niraparib inducerer svagt CYP1A2 ved høje koncentrationer *in vitro*.

Abirateronacetat

Efter oral administration af ^{14}C -mærket abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat af CE'er til abirateron, som dernæst gennemgår metabolisme inklusiv omdannelse til sulfat, hydroxylering og oxidation, primært i leveren. Abirateron er et substrat af CYP3A4 og sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). Abiraterons metabolitter tegner sig for hovedparten af radioaktiviteten i blodet (ca. 92 %). Ud af 15 påviselige metabolitter tegner to hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oxid-abirateronsulfat, sig hver for ca. 43 % af den totale radioaktivitet. Abiraterone hæmmer de lægemiddelmetaboliserende enzymer i leveren, CYP2D6 og CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Elimination

Akeega

Den gennemsnitlige $t_{1/2}$ for niraparib og abirateron, når de blev givet i kombination, var henholdsvis ca. 62 timer og 20 timer, og den tilsyneladende CL/F for niraparib og abirateron var henholdsvis 16,7 l/t og 1 673 l/t baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos forsøgspersoner med mCRPC.

Niraparib

Niraparib elimineres primært via leveren/galdevejene og nyrerne. Efter oral administration af en enkelt dosis [^{14}C]-niraparib på 300 mg blev i gennemsnit 86,2 % (interval 71 % til 91 %) af dosis genfundet i urinen og fæces i løbet af 21 dage. Den radioaktive udskillelse i urinen og fæces tegnede sig for hhv. 47,5 % (interval 33,4 % til 60,2 %) og 38,8 % (interval 28,3 % til 47,0 %) af dosis. I poolede prøver indsamlet over seks dage blev 40,0 % af dosis genfundet i urinen primært som metabolitter, og 31,6 % af dosis blev genfundet i fæces primært som uændret niraparib. Metabolitten M1 er et substrat af MATE 1 og 2 (*Multidrug And Toxin Extrusion*).

Abirateronacetat

Efter oral administration af 1.000 mg ^{14}C -mærket abirateronacetat blev ca. 88 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og ca. 5 % i urinen. Uomdannet abirateronacetat og abirateron udgør de største forekomster i fæces (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den administrerede dosis).

Niraparibs eller abiraterons virkning på transportører

Niraparib hæmmer P-gp svagt med $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$. Niraparib er en hæmmer af BCRP, OCT1 (*Organic Cation Transporter 1*), MATE-1 og 2 med IC_{50} -værdier på henholdsvis 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM og $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Hovedmetabolitterne abirateron, abirateronsulfat og N-oxidabirateronsulfat hæmmer den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptide 1B1*), og som følge heraf kan plasmaeksponeringen for lægemidler, som elimineres af OATP1B1, stige. Der foreligger ingen kliniske data, som bekræfter interaktion med transportøren OATP1B1.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier, hvor prostatacancerpatienter fik niraparib alene eller niraparib/AA i kombination, havde let nedsat leverfunktion (NCI-ODWG-kriterier, $n = 231$) ingen indflydelse på eksponeringen af niraparib.

I et klinisk studie af cancerpatienter, hvor NCI-ODWG-kriterierne blev anvendt til at klassificere graden af nedsat leverfunktion, var niraparib AUC_{inf} hos patienter med moderat nedsat leverfunktion ($n = 8$) 1,56 (90 % KI: 1,06 til 2,30) gange højere end niraparib AUC_{inf} hos patienter med normal leverfunktion ($n = 9$) efter administration af en enkelt dosis på 300 mg.

Abiraterons farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med præ-eksisterende let ($n = 8$) eller moderat ($n = 8$) nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A og B) og hos 8 raske kontrolpersoner. Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg øgedes med henholdsvis ca. faktor 1,11 og 3,6 hos forsøgspersoner med præ-eksisterende let og moderat nedsat leverfunktion.

I et andet studie blev abiraterons farmakokinetik undersøgt hos forsøgspersoner med præ-eksisterende svært ($n = 8$) nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og hos 8 raske kontrolpersoner med normal leverfunktion. AUC for abirateron øgedes med ca. faktor 7, og andelen af frit lægemiddel øgedes med

faktor 1,8 hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Akeega til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier, hvor prostatacancerpatienter fik niraparib alene eller niraparib/AA i kombination, havde patienter med let (kreatininclearance 60-90 ml/min., n = 337) og moderat (kreatininclearance 30-60 ml/min., n = 114) nedsat nyrefunktion let nedsat niraparib-clearance sammenlignet med personer med normal nyrefunktion (op til 13 % højere eksponering ved let og 13-40 % højere eksponering ved moderat nedsat nyrefunktion).

Abiraterons farmakokinetik blev sammenlignet hos patienter med terminal nyresygdom, der fulgte en stabil hæmodialyseplan (n = 8), og matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion (n = 8). Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg øgedes ikke hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom i dialyse. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Akeega til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Vægt, alder og race

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af data fra kliniske studier, hvor prostatacancerpatienter fik niraparib eller abirateronacetat alene eller i kombination:

- Kropsvægt havde ikke en klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for niraparib (vægtinterval: 43,3-165 kg) og abirateron (vægtinterval: 56,0-135 kg).
- Alder havde ingen signifikant indvirkning på niraparibs (aldersinterval: 45-90 år) og abiraterons (aldersinterval: 19-85 år) farmakokinetik.
- Der er utilstrækkelige data til at konkludere races indvirkning på niraparibs og abiraterons farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af Akeegas farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akeega

Der er ikke udført non-kliniske studier med Akeega. De non-kliniske toksikologiske data er baseret på resultater fra individuelle studier med henholdsvis niraparib og abirateronacetat.

Niraparib

In vitro hæmmede niraparib dopamintransportøren ved koncentrationsniveauer under humane eksponeringsniveauer. Hos mus øgede enkeltdoser niraparib de intracellulære niveauer af dopamin og metabolitter i cortex. Reduceret lokomotorisk aktivitet blev observeret i et ud af to enkeltdosisstudier hos mus. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt. Der er ikke observeret nogen effekt på adfærdsmæssige og/eller neurologiske parametre i toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde ved estimerede CNS eksponeringsniveauer svarende til eller under de forventede terapeutiske eksponeringsniveauer.

Der blev set nedsat spermatogenese hos både rotter og hunde ved eksponeringsniveauer under de terapeutiske eksponeringsniveauer, som stort set var reversible inden for fire uger efter doseringsophør.

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriel revers mutationsanalyse (Ames), men var klastogent i en *in vitro*-kromosomafvigelsesanalyse hos pattedyr og i en *in vivo*-analyse af knoglemarvs mikronukleus hos rotter. Denne klastogenicitet er forenelig med genominstabilitet, der skyldes niraparibs primære farmakologi, og tyder på et potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksiciteten med niraparib.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med niraparib.

Abirateronacetat

I toksicitetsstudier hos dyr var koncentrationen af cirkulerende testosteron signifikant reduceret. Som et resultat heraf blev der observeret reduktion af organvægt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i forplantningsorganerne samt binyrer, hypofyse og brystkirtler. Alle forandringer viste fuldstændig eller delvis reversibilitet. Forandringerne i forplantningsorganer og androgen-følsomme organer er overensstemmende med abiraterons farmakologiske virkninger. Alle behandlingsrelaterede hormonelle forandringer var reverseret eller i færd med at forsvinde efter en 4-ugers periode uden behandling.

I fertilitetsstudier med både han- og hunrotter reducerede abirateronacetat fertiliteten. Effekten var fuldstændigt reversibel fire til 16 uger efter seponering af abirateronacetat.

I et studie af udviklingstoksicitet hos rotter påvirkede abirateronacetat drægtigheden, herunder fostervægt og overlevelse. Der blev observeret virkninger på de ydre genitalier, selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studier af fertilitet og udviklingstoksicitet hos rotter blev alle virkninger relateret til abiraterons farmakologiske virkning.

Bortset fra forandringerne i kønsorganer, der opstod i alle toksikologistudier hos dyr, viser de non-kliniske data ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Abirateronacetat var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) mus. I et 24-måneders karcinogenicitetsstudie hos rotter øgede abirateronacetat incidensen af interstitialcelletumorer i testiklerne. Dette fund anses for at være relateret til abiraterons farmakologiske virkning og specifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karcinogent hos hunrotter.

Miljørisikovurdering

Det aktive stof, abirateron, udgør en miljørisiko for vandmiljøet, især for fisk (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Akeega 50 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Kolloid vandfri silica

Crospovidon

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumlaurilsulfat

Filmovertæk

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Natriumlaurilsulfat

Glycerol monocaprylocaprat

Polyvinylalkohol

Talcum

Titandioxid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Kolloid vandfri silica
Crospovidon
Hypromellose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurilsulfat

Filmovertæk

Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)
Natriumlaurilsulfat
Glycerol monocaprylocaprat
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver 28-dages æske indeholder 56 filmovertukne tabletter i to pap-etuier med hver 28 filmovertukne tabletter i en blister af PVdC/PE/PVC med tryk ud-folie af aluminium.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

På grund af produktets virkningsmekanisme kan dette lægemiddel være skadeligt for fostrets udvikling. Gravide kvinder eller kvinder, som planlægger at blive gravide, bør derfor håndtere Akeega med anvendelse af sikkerhedsudstyr, f.eks. handsker (se pkt. 4.6).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1722/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2023

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER)
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for seks måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 50 mg/500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Akeega skal tages mindst to timer efter et måltid. Spis ikke noget i mindst én time efter at have taget Akeega.
Tabletterne skal synkes hele. Tabletter må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, bør håndtere Akeega med handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1722/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Akeega 50 mg/500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**YDRE ETUI 50 mg/500 mg (28 dage)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Akeega 50 mg/500 mg filmovertukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

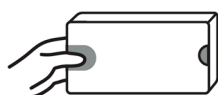
Akeega skal tages mindst to timer efter et måltid. Spis ikke noget i mindst én time efter at have taget Akeega.

Tabletterne skal synkes hele. Tabletter må ikke deles, knuses eller tygges.

Læs indlægssedlen inden brug.

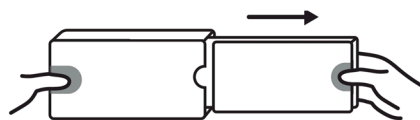
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



Tryk og hold

2. Træk ud



Træk ud

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, bør håndtere Akeega med handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1722/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Akeega 50 mg/500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE ETUI 50 mg/500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg fillovertrukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

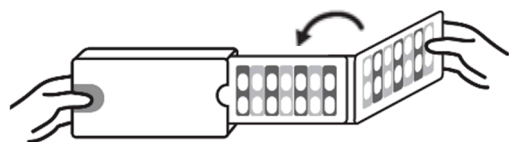
EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

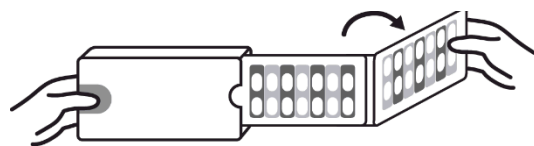
5. ANDET

Fold sammen for at lukke



Fold sammen for at lukke

Fold ud for at åbne



Fold ud for at åbne

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 50 mg/500 mg (blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmoovertrukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 100 mg/500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Akeega skal tages mindst to timer efter et måltid. Spis ikke noget i mindst én time efter at have taget Akeega.
Tabletterne skal synkes hele. Tabletter må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, bør håndtere Akeega med handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1722/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Akeega 100 mg/500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI 100 mg/500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmovertukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

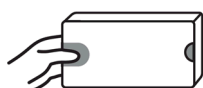
Akeega skal tages mindst to timer efter et måltid. Spis ikke noget i mindst én time efter at have taget Akeega.

Tabletterne skal synkes hele. Tabletter må ikke deles, knuses eller tygges.

Læs indlægssedlen inden brug.

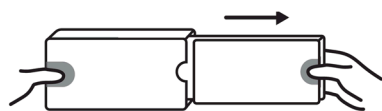
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



Tryk og hold

2. Træk ud



Træk ud

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, bør håndtere Akeega med handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1722/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Akeega 100 mg/500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE ETUI 100 mg/500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

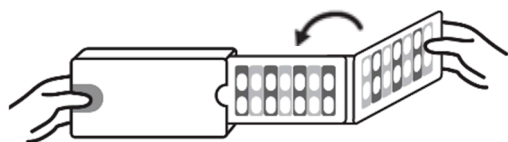
EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

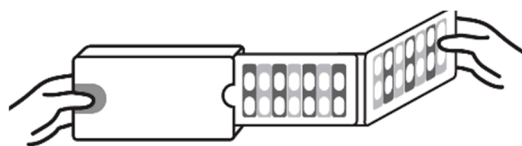
5. ANDET

Fold sammen for at lukke



Fold sammen for at lukke

Fold ud for at åbne



Fold sammen for at lukke

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 100 mg/500 mg (blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter
niraparib/abirateronacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter niraparib/abirateronacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akeega
3. Sådan skal du tage Akeega
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Akeega er et lægemiddel, som indeholder to aktive stoffer: niraparib og abirateronacetat, der virker på to forskellige måder.

Akeega anvendes til behandling af voksne mænd med prostatacancer, som har ændringer i visse gener, og hvis prostatacancer har spredt sig til andre dele af kroppen og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet metastatisk kastrationsresistent prostatacancer).

Niraparib er en type medicin mod cancer kaldet en PARP-hæmmer. PARP-hæmmere blokerer et enzym kaldet poly [adenosin diphosphat-ribose] polymerase (PARP). PARP hjælper cellerne med at reparere beskadiget DNA. Når PARP blokeres, kan kræftcellerne ikke reparere deres DNA, hvilket resulterer i tumorcelledød og bidrager til at kontrollere canceren.

Abirateron hindrer kroppen i at fremstille testosteron og kan derved nedsætte væksten af prostatacancer.

Mens du er i behandling med dette lægemiddel, vil din læge også ordinere enten prednison eller prednisolon til dig. Derved nedsættes risikoen for, at du får højt blodtryk, for meget væske i kroppen (væskeretention) eller nedsat indhold af mineralet kalium i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akeega

Tag ikke Akeega:

- hvis du er allergisk over for niraparib eller abirateronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Akeega – angivet i punkt 6.
- hvis du er en kvinde, der er eller kan blive gravid.
- hvis du har svære leverskader.

- i kombination med Ra-223-behandling (som anvendes til behandling af prostatacancer). Dette skyldes en mulig stigning i risikoen for knoglebrud eller død.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af dette gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før eller mens du tager Akeega, hvis du har:

- lave blodcelletal. De tegn og symptomer, du skal holde øje med, omfatter træthed, feber eller infektion og unormale blå mærker eller blødninger. Akeega kan også sænke dine blodcelletal. Din læge vil teste dit blod regelmæssigt under hele din behandling.
- højt blodtryk eller hjertesvigt eller lavt kaliumindhold i blodet (lavt kaliumindhold i blodet kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen), har haft andre problemer med hjertet eller blodkarrene, har en uregelmæssig eller hurtig hjerterefrekvens, åndenød, har taget hurtigt på i vægt eller har hævelse i fødder, ankler eller ben. Din læge vil måle dit blodtryk regelmæssigt under hele din behandling.
- hovedpine, synsforandringer, føler dig forvirret eller får anfald. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden neurologisk bivirkning kaldet posteriovert reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES), der er blevet forbundet med brug af niraparib, en aktiv ingrediens i Akeega.
- høj feber, træthed og andre tegn og symptomer på alvorlig infektion.
- blodpropper i lungerne eller benene, eller hvis du tidligere har haft sådanne.
- leverproblemer.
- lavt eller højt indhold af sukker i blodet.
- muskelsvaghed og/eller muskelsmerter.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er usikker), før du tager dette lægemiddel.

Hvis dine blodcelletal er unormale i længere tid, mens du tager Akeega, kan det være et tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML). Din læge vil måske teste din knoglemarv for at undersøge, om det er tilfældet.

Inden du tager Akeega, skal du også tale med din læge eller apotek om:

- den virkning Akeega kan have på dine knogler
- at tage prednison eller prednisolon (et andet lægemiddel, du skal tage sammen med Akeega).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du er usikker på, om noget af dette gælder for dig.

Blodprøvekontrol

Akeega kan påvirke leveren, men du bemærker muligvis ikke nogen symptomer på leverproblemer. Når du tager dette lægemiddel, skal du derfor jævnligt have taget blodprøver hos lægen for at få kontrolleret, om medicinen påvirker din lever.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til børn og unge. Hvis et barn eller en ung person ved et uheld kommer til at sluge Akeega, skal du straks tage vedkommende på hospitalet og medbringe denne indlægsseddel, så I kan vise den til lægen på skadestuen.

Brug af andre lægemidler sammen med Akeega

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at Akeega kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler. Visse andre lægemidler kan også påvirke den måde, som Akeega virker på.

Behandling med lægemidler, der standser kroppens testosteronproduktion, kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen. Fortæl det til lægen, hvis du får medicin, som:

- bruges til at behandle problemer med hjerterytmen (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol)
- vides at øge risikoen for problemer med hjerterytmen (f.eks. methadon), som anvendes til smertelindring samt i forbindelse med afvænning ved stofmisbrug, moxifloxacin, et antibiotikum, antipsykotika, som anvendes til alvorlige psykiske lidelser.

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af de ovenstående lægemidler.

Brug af Akeega sammen med mad

- Dette lægemiddel må ikke tages sammen med mad (se ”Sådan skal du tage medicinen” under punkt 3), eftersom det kan øge risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amning

Akeega er ikke beregnet til kvinder.

- Dette lægemiddel kan skade fostret, hvis det tages af kvinder, som er gravide.
- Kvinder, som er gravide, eller kvinder, som planlægger at blive gravide, skal anvende handsker, hvis det er nødvendigt, at de rører ved eller håndterer Akeega.

Kontraception for mænd, der tager Akeega

- Brug kondom og en anden sikker præventionsmetode hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid. Brug prævention under behandlingen og i 4 måneder efter ophør af behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende prævention.
- Brug kondom for at beskytte fostret, hvis du har sex med en gravid kvinde.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svag, ufokuseret, træt eller svimmel, når du tager Akeega. Dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Udvis forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Akeega indeholder lactose og natrium

- Akeega indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr.dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Akeega

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Den anbefalede startdosis er 200 mg/1.000 mg en gang dagligt.

Sådan skal du tage medicinen

- Dette lægemiddel skal indtages gennem munden.
- **Akeega må ikke tages sammen med mad.**
- Tag Akeega-tabletterne som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave **mindst en time før eller mindst to timer efter du har spist** (se punkt 2, ”Brug af Akeega sammen med mad”).
- Synk tabletterne hele med vand. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges. Dette sikrer, at medicinen virker så godt som muligt.
- Akeega skal tages sammen med lægemidlet prednison eller prednisolon.
 - Tag prednison eller prednisolon nøjagtigt efter lægens anvisning.
 - Du skal tage prednison eller prednisolon dagligt, mens du tager Akeega.

- Den mængde prednison eller prednisolon, som du får, skal måske ændres hvis der opstår en akut medicinsk tilstand. Din læge vil give dig besked, hvis du skal ændre din dosis af prednison eller prednisolon. Du må ikke holde op med at tage prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Lægen kan også foreskrive anden medicin under din behandling med Akeega.

Hvis du har taget for meget Akeega

Hvis du har taget flere tabletter end du burde, skal du kontakte lægen. Du kan have en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Akeega

Hvis du glemmer at tage Akeega eller prednison eller prednisolon, skal du tage den sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det på den samme dag.

Hvis du glemmer at tage Akeega eller prednison eller prednisolon i mere end en dag, skal du straks tale med lægen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Akeega

Hold ikke op med at tage Akeega, prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at tage Akeega, og søg øjeblikkeligt læge, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Blå mærker eller blødninger i længere tid end normalt, hvis du kommer til skade – dette kan være tegn på lavt blodpladetal (trombocytopeni).
- Åndenød, udpræget træthed, bleg hud eller hurtig hjerterytme – disse kan være tegn på et lavt antal røde blodceller (anæmi).
- Feber eller infektion – lavt antal hvide blodceller (neutropeni) kan øge din risiko for infektion. Tegnene kan omfatte feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, smerte eller brændende fornemmelse ved vandladning. Nogle infektioner kan være alvorlige og kan føre til døden.
- Muskelsvaghed, muskeltrækninger eller hjertebanken (palpitationer). Dette kan være tegn på, at blodets indhold af kalium er lavt (hypokaliæmi).
- Forhøjet niveau af leverenzymet ”basisk fosfatase” i blodet.

Ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres) – ikke rapporteret ved brug af Akeega men rapporteret ved brug af niraparib eller abirateronacetat (komponenter i Akeega):

- Allergisk reaktion (herunder alvorlig allergisk reaktion, der kan være livstruende). Tegnene omfatter: hævet og kløende udslæt (nældefeber) og hævelse – til tider i ansigtet eller munden (angioødem), som forårsager vejrtrækningsbesvær og kollaps eller tab af bevidsthed.
- En pludselig stigning i blodtrykket, som kan være en medicinsk nødsituation, der kan føre til organskader eller kan være livstruende.

Andre bivirkninger

Hvis du oplever andre bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Disse kan omfatte:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni), set i blodprøver
- lavt antal af en type hvide blodlegemer (lymfopeni), set i blodprøver
- højt blodtryk
- nedsat appetit
- søvnbesvær (insomni)
- svimmelhed
- stakåndethed
- mavesmerter
- forstoppelse
- kvalme
- opkastning
- rygsmerter
- ledsmerter
- udpræget træthedsfølelse
- følelse af svaghed
- højt blodsukterniveau
- vægttab
- hævede hænder, ankler eller fødder
- forhøjet niveau af ”kreatinin” i blodet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (pneumoni)
- lungeinfektion (bronkitis)
- infektion i næse og svælg (nasopharyngitis)
- højt indhold af en type fedt i blodet (hypertriglyceridæmi)
- depression
- angstfølelse
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- hurtig eller ujævn hjerterytme (palpitationer)
- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- hjertesvigt, som forårsager stakåndethed og hævede ben
- hjerteanfald
- ubehag i brystet, ofte forårsaget af fysisk aktivitet
- hoste
- blodprop i lungerne, som forårsager brystmerter og stakåndethed
- betændte lunger
- dårlig fordøjelse
- diarré
- oppustethed
- sår i munden
- mundtørhed
- leversvigt
- hududslæt
- muskelsmerter
- blod i urinen
- forhøjet niveau af enzymet ”aspartataminotransferase” i blodet
- forhøjet niveau af enzymet ”alaninaminotransferase” i blodet
- knoglebrud

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- alvorlig infektion (sepsis), der spredes fra urinvejene til hele kroppen
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- forvirring
- ændringer i smagssansen
- uregelmæssigt EKG (elektrokardiogram), hvilket kan være tegn på hjerteproblemer
- næseblod
- betændelse i de beskyttende slimhinder i kroppens hulrum, såsom næse, mund eller fordøjelsessystem
- øget følsomhed i huden over for sollys
- forhøjet niveau af "gammaglutamyltransferase" i blodet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) – ikke rapporteret ved brug af Akeega, men rapporteret ved brug af niraparib eller abirateronacetat (komponenter i Akeega)

- lavt antal af alle typer blodceller (pancytopeni)
- hjernesygdom med symptomer som kramper (anfald), hovedpine, forvirring og synsforandringer (posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom eller PRES), hvilket er en medicinsk nødsituation, der kan føre til organskader eller kan være livstruende
- binyreproblemer (relateret til salt- og vandproblemer), hvor der produceres for lidt hormon, hvilket kan forårsage problemer som svaghed, træthed, appetitløshed, kvalme, dehydrering og hudforandringer
- svært ved at tænke, huske information eller løse problemer (kognitiv svækkelse)
- betændte lunger forårsaget af en allergisk reaktion (allergisk alveolitis)
- allergisk reaktion
- muskelsygdom (myopati), som kan forårsage muskelsvækkelse, -stivhed eller -spasmer
- nedbrydning af muskelvæv (rabdomyolyse), som kan forårsage muskelkrampe eller -smerter, træthed og mørk urin

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen (blisterfolie, indre etui, ydre etui og æske) efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Akeega indeholder

- Aktive stoffer: niraparib og abirateronacetat. Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, crospovidon, hypromellose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat. Filmovertrukket indeholder sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), natriumlaurilsulfat, glycerolmonocaprylocaprat, polyvinylalkohol, talkum og titaniumdioxid (E171) (se punkt 2, Akeega indeholder lactose og natrium).

Udseende og pakningsstørrelser

Akeega filmovertrukne tabletter er gullig-orange til gullig-brune, ovale tabletter, præget med "N 50 A" på den ene side og intet på den anden side.

Hver 28-dages æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter i to pap-etuier med 28 filmovertrukne tabletter hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter niraparib/abirateronacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akeega
3. Sådan skal du tage Akeega
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Akeega er et lægemiddel, som indeholder to aktive stoffer: niraparib og abirateronacetat, der virker på to forskellige måder.

Akeega anvendes til behandling af voksne mænd med prostatacancer, som har ændringer i visse gener, og hvis prostatacancer har spredt sig til andre dele af kroppen og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet metastatisk kastrationsresistent prostatacancer).

Niraparib er en type medicin mod cancer kaldet en PARP-hæmmer. PARP-hæmmere blokerer et enzym kaldet poly [adenosin diphosphat-ribose] polymerase (PARP). PARP hjælper cellerne med at reparere beskadiget DNA. Når PARP blokeres, kan kræftcellerne ikke reparere deres DNA, hvilket resulterer i tumorcelledød og bidrager til at kontrollere canceren.

Abirateron hindrer kroppen i at fremstille testosteron og kan derved nedsætte væksten af prostatacancer.

Mens du er i behandling med dette lægemiddel, vil din læge også ordinere enten prednison eller prednisolon til dig. Derved nedsættes risikoen for, at du får højt blodtryk, for meget væske i kroppen (væskeretention) eller nedsat indhold af mineralet kalium i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Akeega

Tag ikke Akeega:

- hvis du er allergisk over for niraparib eller abirateronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Akeega - angivet i punkt 6.
- hvis du er en kvinde, der er eller kan blive gravid.
- hvis du har svære leverskader.

- i kombination med Ra-223-behandling (som anvendes til behandling af prostatacancer). Dette skyldes en mulig stigning i risikoen for knoglebrud eller død.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af dette gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før eller mens du tager Akeega, hvis du har:

- lave blodcelletal. De tegn og symptomer, du skal holde øje med, omfatter træthed, feber eller infektion og unormale blå mærker eller blødninger. Akeega kan også sænke dine blodcelletal. Din læge vil teste dit blod regelmæssigt under hele din behandling.
- højt blodtryk eller hjertesvigt eller lavt kaliumindhold i blodet (lavt kaliumindhold i blodet kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen), har haft andre problemer med hjertet eller blodkarrene, har en uregelmæssig eller hurtig hjerterefrekvens, åndenød, har taget hurtigt på i vægt eller har hævelse i fødder, ankler eller ben. Din læge vil måle dit blodtryk regelmæssigt under hele din behandling.
- hovedpine, synsforandringer, føler dig forvirret eller får anfald. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden neurologisk bivirkning kaldet posteriovert reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES), der er blevet forbundet med brug af niraparib, en aktiv ingrediens i Akeega.
- høj feber, træthed og andre tegn og symptomer på alvorlig infektion.
- blodpropper i lungerne eller benene, eller hvis du tidligere har haft sådanne.
- leverproblemer.
- lavt eller højt indhold af sukker i blodet.
- muskelsvaghed og/eller muskelsmerter.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er usikker), før du tager dette lægemiddel.

Hvis dine blodcelletal er unormale i længere tid, mens du tager Akeega, kan det være et tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML). Din læge vil måske teste din knoglemarv for at undersøge, om det er tilfældet.

Inden du tager Akeega, skal du også tale med din læge eller apotek om:

- den virkning Akeega kan have på dine knogler.
- at tage prednison eller prednisolon (et andet lægemiddel, du skal tage sammen med Akeega).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du er usikker på, om noget af dette gælder for dig.

Blodprøvekontrol

Akeega kan påvirke leveren, men du bemærker muligvis ikke nogen symptomer på leverproblemer. Når du tager dette lægemiddel, skal du derfor jævnligt have taget blodprøver hos lægen for at få kontrolleret, om medicinen påvirker din lever.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til børn og unge. Hvis et barn eller en ung person ved et uheld kommer til at sluge Ateega, skal du straks tage vedkommende på hospitalet og medbringe denne indlægsseddel, så I kan vise den til lægen på skadestuen.

Brug af andre lægemidler sammen med Akeega

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at Akeega kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler. Visse andre lægemidler kan også påvirke den måde, som Akeega virker på.

Behandling med lægemidler, der standser kroppens testosteronproduktion, kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen. Fortæl det til lægen, hvis du får medicin, som:

- bruges til at behandle problemer med hjerterytmen (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol)
- vides at øge risikoen for problemer med hjerterytmen (f.eks. methadon, som anvendes til smertelindring samt i forbindelse med afvænning ved stofmisbrug, moxifloxacin, et antibiotikum, antipsykotika, som anvendes til alvorlige psykiske lidelser).

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af de ovenstående lægemidler.

Brug af Akeega sammen med mad

- Dette lægemiddel må ikke tages sammen med mad (se ”Sådan skal du tage medicinen” under punkt 3), eftersom det kan øge risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amning

Akeega er ikke beregnet til kvinder.

- Dette lægemiddel kan skade fostret, hvis det tages af kvinder, som er gravide.
- Kvinder, som er gravide, eller kvinder, som planlægger at blive gravide, skal anvende handsker, hvis det er nødvendigt, at de rører ved eller håndterer Akeega.

Kontraception for mænd, der tager Akeega

- Brug kondom og en anden sikker præventionsmetode hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid. Brug prævention under behandlingen og i 4 måneder efter ophør af behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende prævention.
- Brug kondom for at beskytte fostret, hvis du har sex med en gravid kvinde.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svag, ufokuseret, træt eller svimmel, når du tager Akeega. Dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Udvis forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Akeega indeholder lactose og natrium

- Akeega indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Akeega

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Den anbefalede startdosis er 200 mg/1.000 mg (to tabletter) en gang dagligt.

Sådan skal du tage medicinen

- Dette lægemiddel skal indtages gennem munden.
- **Akeega må ikke tages sammen med mad.**
- Tag Akeega-tabletterne som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave **mindst en time før eller mindst to timer efter du har spist** (se punkt 2, ”Brug af Akeega sammen med mad”).
- Synk tabletterne hele med vand. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges. Dette sikrer, at medicinen virker så godt som muligt.
- Akeega skal tages sammen med lægemidlet prednison eller prednisolon.
 - Tag prednison eller prednisolon nøjagtigt efter lægens anvisning.
 - Du skal tage prednison eller prednisolon dagligt, mens du tager Akeega.

- Den mængde prednison eller prednisolon, som du får, skal måske ændres hvis der opstår en akut medicinsk tilstand. Din læge vil give dig besked, hvis du skal ændre din dosis af prednison eller prednisolon. Du må ikke holde op med at tage prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Lægen kan også foreskrive anden medicin under din behandling med Akeega.

Hvis du har taget for meget Akeega

Hvis du har taget flere tabletter, end du burde, skal du kontakte lægen. Du kan have en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Akeega

Hvis du glemmer at tage Akeega eller prednison eller prednisolon, skal du tage den sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det på den samme dag.

Hvis du glemmer at tage Akeega eller prednison eller prednisolon i mere end en dag, skal du straks tale med lægen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Akeega

Hold ikke op med at tage Akeega, prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at tage Akeega, og søg øjeblikkeligt læge, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Blå mærker eller blødninger i længere tid end normalt, hvis du kommer til skade – dette kan være tegn på lavt blodpladetal (trombocytopeni).
- Åndenød, udpræget træthed, bleg hud eller hurtig hjerterytme – disse kan være tegn på et lavt antal røde blodceller (anæmi).
- Feber eller infektion – lavt antal hvide blodceller (neutropeni) kan øge din risiko for infektion. Tegnene kan omfatte feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, smerte eller brændende fornemmelse ved vandladning. Nogle infektioner kan være alvorlige og kan føre til døden.
- Muskelsvaghed, muskeltrækninger eller hjertebanken (palpitationer). Dette kan være tegn på, at blodets indhold af kalium er lavt (hypokaliæmi).
- Forhøjet niveau af leverenzymet ”basisk fosfatase” i blodet.

Ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres) – ikke rapporteret ved brug af Akeega men rapporteret ved brug af niraparib eller abirateronacetat (komponenter i Akeega):

- Allergisk reaktion (herunder alvorlig allergisk reaktion, der kan være livstruende). Tegnene omfatter: hævet og kløende udslæt (nældefeber) og hævelse – til tider i ansigtet eller munden (angioødem), som forårsager vejrtrækningsbesvær og kollaps eller tab af bevidsthed.
- En pludselig stigning i blodtrykket, som kan være en medicinsk nødsituation, der kan føre til organskader eller kan være livstruende.

Andre bivirkninger

Hvis du oplever andre bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Disse kan omfatte:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni), set i blodprøver
- lavt antal af en type hvide blodceller (lymfopeni), set i blodprøver
- højt blodtryk
- nedsat appetit
- søvnbesvær (insomni)
- svimmelhed
- stakåndethed
- mavesmerter
- forstoppelse
- kvalme
- opkastning
- rygsmerter
- ledsmerter
- udpræget træthedsfølelse
- følelse af svaghed
- højt blodsukterniveau
- vægttab
- hævede hænder, ankler eller fødder
- forhøjet niveau af ”kreatinin” i blodet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (pneumoni)
- lungeinfektion (bronkitis)
- infektion i næse og svælg (nasopharyngitis)
- højt indhold af en type fedt i blodet (hypertriglyceridæmi)
- depression
- angstfølelse
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- hurtig eller ujævn hjerterytme (palpitationer)
- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- hjertesvigt, som forårsager stakåndethed og hævede ben
- hjerteanfald
- ubehag i brystet, ofte forårsaget af fysisk aktivitet
- hoste
- blodprop i lungerne, som forårsager brystmerter og stakåndethed
- betændte lunger
- dårlig fordøjelse
- diarré
- oppustethed
- sår i munden
- mundtørhed
- leversvigt
- hududslæt
- muskelsmerter
- blod i urinen
- forhøjet niveau af enzymet ”aspartataminotransferase” i blodet
- forhøjet niveau af enzymet ”alaninaminotransferase” i blodet
- knoglebrud

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- alvorlig infektion (sepsis), der spredes fra urinvejene til hele kroppen
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- forvirring
- ændringer i smagssansen
- uregelmæssigt EKG (elektrokardiogram), hvilket kan være tegn på hjerteproblemer
- næseblod
- betændelse i de beskyttende slimhinder i kroppens hulrum, såsom næse, mund eller fordøjelsessystem
- øget følsomhed i huden over for sollys
- forhøjet niveau af "gammaglutamyltransferase" i blodet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) – ikke rapporteret ved brug af Akeega, men rapporteret ved brug af niraparib eller abirateronacetat (komponenter i Akeega):

- lavt antal af alle typer blodceller (pancytopeni)
- hjernesygdom med symptomer som kramper (anfald), hovedpine, forvirring og synsforandringer (posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom eller PRES), hvilket er en medicinsk nødsituation, der kan føre til organskader eller kan være livstruende
- binyreproblemer (relateret til salt- og vandproblemer), hvor der produceres for lidt hormon, hvilket kan forårsage problemer som svaghed, træthed, appetitløshed, kvalme, dehydrering og hudforandringer
- svært ved at tænke, huske information eller løse problemer (kognitiv svækkelse)
- betændte lunger forårsaget af en allergisk reaktion (allergisk alveolitis)
- allergisk reaktion
- muskelsygdom (myopati), som kan forårsage muskelsvækkelse, -stivhed eller -spasmer
- nedbrydning af muskelvæv (rabdomyolyse), som kan forårsage muskelkrampe eller -smerter, træthed og mørk urin

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen (blisterfolie, indre etui, ydre etui og æske) efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Akeega indeholder

- Aktive stoffer: niraparib og abirateronacetat. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat.

- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, crospovidon, hypromellose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat. Filmovertrukket indeholder rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), natriumlaurilsulfat, glycerolmonocaprylocaprat, polyvinylalkohol, talkum og titaniumdioxid (E171) (se punkt 2, Akeega indeholder lactose og natrium).

Udseende og pakningsstørrelser

Akeega filmovertrukne tabletter er orange, ovale tabletter, præget med "N 100 A" på den ene side og glatte på den anden side.

Hver 28-dages æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter i to pap-etuier med 28 filmovertrukne tabletter hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.