

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate
Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține niraparib tosilat monohidrat, echivalent cu niraparib 50 mg și abirateronă acetat 500 mg, echivalent cu abirateronă 446 mg.

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține niraparib tosilat monohidrat, echivalent cu niraparib 100 mg și abirateronă acetat 500 mg, echivalent cu abirateronă 446 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 241 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale (22 mm x 11 mm), de culoare portocaliu gălbui spre brun gălbui, marcate cu „N 50 A” pe una dintre fețe.

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale (22 mm x 11 mm), de culoare portocalie, marcate cu „N 100 A” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Akeega este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Akeega plus prednison sau prednisolon trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști, cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Înainte de inițierea tratamentului cu Akeega, trebuie determinat statusul pozitiv BRCA, utilizând o metodă de testare validată (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de inițiere a terapiei cu Akeega este 200 mg/1000 mg (două comprimate de niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg), administrată ca doză unică zilnică, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi (vezi „Mod de administrare” de mai jos). În caz de reducere a dozei este disponibil comprimatul de 50 mg/500 mg.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu un analog al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Dozele de prednison sau prednisolon

Akeega se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon .

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați până la momentul în care se evidențiază progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Omiterea dozei

Dacă este omisă o doză, fie de Akeega, fie de prednison sau prednisolon, aceasta trebuie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, cu revenire la schema normală de administrare în ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse non-hematologice de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul și instituită o abordare medicală corespunzătoare (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Akeega nu trebuie reinițiat până când simptomele de toxicitate nu sunt rezolvate până la gradul 1 sau până la nivelul de la momentul inițial.

Reacții adverse hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse de grad ≥ 3 sau toxicitate hematologică intolerabilă, tratamentul cu Akeega trebuie mai degrabă oprit decât întrerupt și trebuie luată în considerare o abordare de susținere. Tratamentul cu Akeega trebuie oprit definitiv dacă toxicitatea hematologică nu a revenit la niveluri acceptabile în primele 28 de zile de la întreruperea administrării dozei.

Recomandările privind ajustarea dozei în funcție de trombocitopenie și neutropenie sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei în funcție de trombocitopenie și neutropenie

Gradul 1	Nicio modificare, se ia în considerare monitorizarea săptămânală
Gradul 2	Se monitorizează cel puțin săptămânal și se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Akeega până la recuperarea până la gradul 1 sau până la nivelul de la momentul inițial. ¹ Se reia tratamentul cu Akeega, cu recomandare de monitorizare săptămânală timp de 28 de zile după reinițierea administrării dozei.
Gradul ≥ 3	<p>Se întrerupe tratamentul cu Akeega și se monitorizează cel puțin săptămânal, până când numărul de trombocite și neutrofile revine la gradul 1 sau la valoarea de la momentul inițial.¹ Apoi se reia tratamentul cu Akeega sau, dacă este cazul, se utilizează două comprimate cu concentrație mai mică (50 mg/500 mg).</p> <p>Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei timp de 28 de zile după reluarea administrării dozei sau se începe administrarea cu o doză cu concentrație mai mică (două comprimate de 50 mg/500 mg). Când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică, vezi „Monitorizare recomandată” mai jos pentru informații suplimentare referitor la funcția hepatică</p>
A doua ocurență de grad ≥ 3	<p>Se întrerupe tratamentul cu Akeega și se monitorizează cel puțin săptămânal, până când numărul de trombocite și/sau neutrofile revine la gradul 1. Tratamentul ulterior trebuie reluat cu administrarea a două comprimate cu concentrație mai mică (50 mg/500 mg).</p> <p>După reluarea tratamentului cu Akeega în concentrație mai mică, se recomandă monitorizarea săptămânală timp de 28 de zile. Când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate de</p>

	50 mg/500 mg), vezi „Monitorizare recomandată” mai jos pentru informații suplimentare referitor la funcția hepatică . Dacă pacientul ia deja comprimate de Akeega în concentrație mai mică (50 mg/500 mg) , se va lua în considerare oprirea tratamentului.
A treia ocurență de grad ≥ 3	Tratamentul se oprește definitiv.

¹ Pe durata întreruperii tratamentului cu Akeega, medicul poate lua în considerare administrarea de abirateronă acetat și prednison sau prednisolon, pentru a menține doza zilnică de abirateronă acetat (vezi informațiile privind prescrierea pentru abirateronă acetat).

Tratamentul ulterior cu Akeega se poate relua numai atunci când toxicitatea cauzată de trombocitopenie și neutropenie este ameliorată până la gradul 1 sau rezolvată până la nivelul de la momentul inițial. Tratamentul poate fi reluat cu Akeega într-o concentrație mai mică 50 mg/500 mg (2 comprimate). Pentru cele mai frecvente reacții adverse, vezi pct. 4.8.

În cazul anemiei de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul cu Akeega și adoptată o abordare de susținere până la recuperarea până la grad ≤ 2 . Dacă anemia persistă, pe baza raționamentului clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (două comprimate de 50 mg/500 mg). Recomandările privind ajustarea dozei în funcție de anemie sunt enumerate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandări privind ajustarea dozei în funcție de anemie

Gradul1	Nicio modificare, se ia în considerare monitorizarea săptămânală.
Gradul2	Monitorizare cel puțin săptămânală timp de 28 de zile, dacă anemia a fost de grad ≤ 1 .
Gradul ≥ 3	Se întrerupe tratamentul cu Akeega ¹ și se asigură o abordare de susținere cu monitorizare cel puțin săptămânală până la recuperarea până la grad ≤ 2 . Dacă anemia persistă, pe baza raționamentului clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei [două comprimate cu concentrație mică (50 mg/500 mg)]. Când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică , vezi „Monitorizare recomandată” mai jos pentru informații suplimentare referitor la funcția hepatică.
A doua ocurență de grad ≥ 3	Se întrerupe tratamentul cu Akeega, se asigură o abordare de susținere cu monitorizare cel puțin săptămânală până la recuperarea până la grad ≤ 2 . Tratamentul ulterior trebuie reinițiat cu două comprimate cu concentrație mai mică (50 mg/500 mg) . După reluarea tratamentului cu Akeega în concentrație mai mică , se recomandă monitorizarea săptămânală timp de 28 de zile. Când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică , vezi „Monitorizare recomandată” mai jos pentru informații suplimentare referitor la funcția hepatică. Dacă pacientul ia deja comprimate de Akeega în concentrație mai mică (50 mg/500 mg) , se va lua în considerare oprirea tratamentului.
A treia ocurență de grad ≥ 3	Se ia în considerare oprirea tratamentului cu Akeega pe baza raționamentului clinic.

¹ Pe durata întreruperii tratamentului cu Akeega, medicul poate lua în considerare administrarea de abirateronă acetat și prednison sau prednisolon, pentru a menține doza zilnică de abirateronă acetat (vezi informațiile privind prescrierea pentru abirateronă acetat).

Hepatotoxicitate

Pentru pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate de grad ≥ 3 [creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de peste cinci ori limita superioară a

valorilor normale (LSN)], tratamentul cu Akeega trebuie întrerupt și funcția hepatică atent monitorizată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul poate fi reinițiat numai după revenirea valorilor funcției hepatice la valorile inițiale ale pacientului și cu o valoare redusă a dozei, un comprimat de Akeega în concentrație standard (echivalent cu niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg). La pacienții la care tratamentul a fost reinițiat, valorile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate la interval de cel puțin două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar. Tratamentul cu Akeega trebuie oprit dacă apare hepatotoxicitate la doza redusă de 100 mg/500 mg zilnic (1 comprimat).

Tratamentul cu Akeega trebuie oprit definitiv dacă pacientul dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) în timpul tratamentului.

Tratamentul cu Akeega se oprește definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de peste 3 ori LSN și a bilirubinemiei de peste 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă (vezi pct. 4.4).

Monitorizare recomandată

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, săptămânal în prima lună, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizare lunară în primul an și apoi la interval de două luni pentru restul tratamentului, pentru a monitoriza modificările semnificative clinic oricărui parametru hematologic (vezi pct. 4.4).

Valorile serice ale aminotransferazei și bilirubinemiei totale trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și ulterior lunar în primul an, iar ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului. După întreruperea dozei, când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate), funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă (vezi secțiunea 5.2), înainte de a reveni la monitorizarea regulată. Potasemia trebuie monitorizată lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Tensiunea arterială trebuie monitorizată săptămânal în primele două luni, lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

La pacienții cu hipopotasemie preexistentă sau care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Akeega, se ia în considerare menținerea potasemiei la valori $\geq 4,0$ mM.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă (clasa Child-Pugh A). Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea dozelor repetate de Akeega, atunci când sunt administrate la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se pot da informații cu privire la ajustarea dozei. Utilizarea Akeega trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile (vezi pct. 4.4 și 5.2). Akeega este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deși trebuie efectuată o monitorizare atentă a evenimentelor legate de siguranță în cazurile de insuficiență renală moderată, din cauza potențialului de expunere crescută la niraparib. Nu există date referitoare la utilizarea Akeega la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă, Akeega poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiile

depășesc riscurile potențiale, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere al funcției renale și evenimentelor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Akeega nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Akeega se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate ca doză unică, o dată pe zi. Akeega trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă (vezi pct. 5.2). Pentru absorbția optimă, comprimatele de Akeega trebuie înghițite întregi, cu apă, nu trebuie sparte, sfărâmate sau mestecate.

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de manipularea și administrarea medicamentului

Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși atunci când manipulează comprimatele (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei gravide sau care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică severă [clasa Child-Pugh C (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2)].

Akeega în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hematologice

La pacienții cărora li s-a administrat Akeega au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie) (vezi pct. 4.2).

Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizarea lunară în primul an și ulterior lunar pentru perioada de tratament rămasă, pentru monitorizarea modificărilor clinice semnificative ale oricărui parametru hematologic pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Pe baza valorilor de laborator individuale, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în timpul celei de-a doua luni.

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu dispare în interval de 28 de zile de la întreruperea tratamentului, administrarea Akeega trebuie oprită.

Din cauza riscului de trombocitopenie, alte medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează Akeega (vezi pct. 4.8).

Când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate) după întreruperea dozei din cauza reacțiilor adverse hematologice, funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă (vezi secțiunea 5.2), înainte de a reveni la monitorizarea regulată (vezi secțiunea 4.2).

Hipertensiune arterială

Akeega poate provoca hipertensiune arterială, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie menținută sub control în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu Akeega. Tensiunea arterială

trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, ulterior lunar în primul an și apoi la interval de două luni pe parcursul tratamentului cu Akeega.

Hipopotasemie, retenție de lichide și reacții cardiovasculare cauzate de excesul de mineralocorticoizi
Akeega poate cauza hipopotasemie și retenție de lichide (vezi pct. 4.8), ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17 (vezi pct. 5.1). Administrarea concomitentă de corticosteroizi inhibă secreția hormonului adrenocorticotropic (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse. Este necesară prudență în tratamentul pacienților ale căror afecțiuni medicale preexistente pot fi compromise de hipopotasemie (de exemplu, pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă). La pacienții care prezintă hipopotasemie asociată cu tratamentul cu Akeega s-a observat prelungirea intervalului QT. Hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și ținute sub control.

Înainte de a trata pacienții care au risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu, antecedente de insuficiență cardiacă sau evenimente cardiace, cum sunt afecțiunile cardiace ischemice), insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice) dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate la interval de două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar, iar eventualele anomalii trebuie corectate. Akeega trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară.

Gestionarea factorilor de risc cardiac (inclusiv hipertensiune arterială, dislipidemie și diabet zaharat) trebuie optimizată la pacienții cărora li se administrează Akeega și acești pacienți trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă.

Abiraterona acetat, o componentă a Akeega, determină creșterea concentrațiilor plasmatice de mineralocorticoizi și induce un risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Excesul de mineralocorticoizi poate cauza hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide. Expunerea anterioară la terapia de deprivare androgenică (ADT), precum și vârsta înaintată sunt riscuri suplimentare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Studiul MAGNITUDE a exclus pacienții cu boală cardiacă semnificativă clinic, evidențiată prin infarct miocardic, evenimente trombotice arteriale și venoase în ultimele șase luni, angină pectorală severă sau instabilă sau insuficiență cardiacă de clasa NYHA II până la IV sau valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%. Starea pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă trebuie optimizată clinic și trebuie instituită o abordare terapeutică adecvată a simptomelor. Dacă apare o scădere semnificativă clinic a funcției cardiace, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Akeega.

Infecții

În studiul MAGNITUDE, pacienții tratați cu Akeega au prezentat mai frecvent infecții grave, inclusiv infecții COVID-19 soldate cu deces. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție. Infecții grave pot surveni în absența neutropeniei și/sau leucopeniei.

Embolie pulmonară (EP)

În studiul MAGNITUDE, cazuri de EP au fost raportate cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu Akeega, comparativ cu grupul control. Pacienții cu antecedente de EP sau tromboză venoasă pot prezenta un risc mai mare de recurență a EP. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de EP. În cazul în care apar caracteristici clinice de EP, pacienții trebuie evaluați prompt, după care trebuie instituit tratamentul adecvat.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

SEPR este o afecțiune neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin simptome cu evoluție rapidă, inclusiv convulsii, cefalee, alterare a statusului mental, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).

Au fost raportate cazuri de SEPR la pacienții cărora li s-a administrat niraparib 300 mg (o componentă a Akeega) în monoterapie, la pacienți cu cancer ovarian. În studiul MAGNITUDE, nu au fost raportate cazuri de SEPR la pacienții cu cancer de prostată cărora li s-a administrat niraparib 200 mg.

În cazul SEPR, tratamentul cu Akeega trebuie oprit definitiv și instituită abordarea medicală adecvată.

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

Hepatotoxicitatea a fost recunoscută ca un risc important identificat pentru abirateronă acetat, o componentă a Akeega. Mecanismul prin care abiraterona acetat induce hepatotoxicitate nu este pe deplin înțeles. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasificarea NCI) și pacienții cu Child-Turcotte-Pugh clasele B și C au fost excluși din studiile efectuate asupra tratamentelor combinate care conțin Akeega.

În studiul MAGNITUDE și în toate studiile clinice cu privire la tratamentele combinate, riscul de hepatotoxicitate a fost redus prin excluderea pacienților care, la momentul inițial, aveau hepatită sau valori semnificativ anormale la testele funcției hepatice (bilirubinemia totală $> 1,5 \times \text{LSN}$ sau bilirubinemia directă $> 1 \times \text{LSN}$ și AST sau ALT $> 3 \times \text{LSN}$).

În cadrul studiilor clinice au fost observate creșteri semnificative ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, care au determinat întreruperea sau oprirea tratamentului, deși acestea au fost mai puțin frecvente (vezi pct. 4.8). Valorile serice ale aminotransferazei și bilirubinemiei totale trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar în primul an și apoi la fiecare două luni, pe durata tratamentului. După întreruperea dozei, când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate) funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă (vezi secțiunea 5.2), înainte de a reveni la monitorizarea regulată. Dacă apar simptome sau semne clinice de hepatotoxicitate, trebuie determinate imediat valorile serice ale transaminazelor. Dezvoltarea unor valori serice crescute ale aminotransferazelor la pacienții tratați cu Akeega trebuie abordată cu promptitudine prin întreruperea tratamentului. Dacă, în orice moment, valorile serice ale ALT sau AST cresc peste 5 ori față de LSN, tratamentul cu Akeega trebuie întrerupt, iar funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție. Reluarea tratamentului se poate face numai după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale ale pacientului și cu o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții cu valori serice ale ALT sau AST crescute $> 20 \times \text{LSN}$. Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de > 3 ori LSN și bilirubinemie totală de > 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

Tratamentul cu Akeega trebuie oprit definitiv dacă pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) oricând pe durata tratamentului.

Pacienții cu hepatită virală activă sau simptomatică au fost excluși din studiile clinice; astfel, nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea Akeega la acest grup de pacienți.

S-a demonstrat că insuficiența hepatică moderată (clasa Child-Pugh B sau orice valoare serică a AST și BT $> 1,5 \times - 3 \times \text{LSN}$) crește expunerea sistemică la abirateronă și niraparib (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării dozelor repetate de Akeega la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Utilizarea Akeega trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile (vezi pct. 4.2 și 5.2). Akeega nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Hipoglicemie

La pacienții cu diabet zaharat preexistent cărora li s-a administrat pioglitazonă sau repaglinidă (metabolizată de CYP2C8) au fost raportate cazuri de hipoglicemie în asociere cu administrarea de

abirateronă acetat (o componentă a Akeega) plus prednison sau prednisolon (vezi pct. 4.5). Prin urmare, glicemia trebuie monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (SMD/LMA)

SMD/LMA, inclusiv cazuri cu rezultat letal, au fost raportate în studiile referitoare la cancerul ovarian în rândul pacienților cărora li s-a administrat niraparib 300 mg (o componentă a Akeega).

În studiul MAGNITUDE nu au fost observate cazuri de SMD/LMA la pacienții tratați cu niraparib 200 mg și abirateronă acetat 1000 mg în asociere cu prednison sau prednisolon.

În cazul suspiciunii de SMD/LMA sau al toxicităților hematologice prelungite care nu se rezolvă prin întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, pacientul trebuie trimis la medicul specialist hematolog pentru evaluare suplimentară. Dacă SMD/LMA se confirmă, tratamentul cu Akeega trebuie oprit definitiv, iar pacientul trebuie tratat corespunzător.

Întreruperea administrării corticosteroizilor și abordarea terapeutică a situațiilor de stres

Se recomandă prudență și monitorizarea insuficienței corticosuprarenale care ar putea să apară la pacienții la care se întrerupe tratamentul cu prednison sau prednisolon. Dacă tratamentul cu Akeega este continuat după întreruperea administrării de corticosteroizi, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor induse de excesul de mineralocorticoizi (vezi informațiile de mai sus).

La pacienții tratați cu prednison sau prednisolon, care sunt expuși unor situații de stres neobișnuite, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

Densitate minerală osoasă

Reducerea densității minerale osoase poate apărea la pacienții de sex masculin cu cancer de prostată metastazat în stadiu avansat. Utilizarea de abirateronă acetat (o componentă a Akeega) în asociere cu glucocorticoizi poate accentua acest efect.

Creșterea cazurilor de fracturi și a mortalității în asociere cu tratamentul cu diclorură de radium (Ra) 223

Tratamentul cu Akeega plus prednison sau prednisolon administrat concomitent cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3) din cauza unui risc crescut de fracturi și a unei tendințe de creștere a mortalității în rândul pacienților cu cancer de prostată asimptomatici sau ușor simptomatici, conform observațiilor din studiile clinice efectuate cu abirateronă acetat, o componentă a Akeega.

Este recomandat ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat pentru cel puțin 5 zile după ultima administrare de Akeega în asociere cu prednison sau prednisolon.

Hiperglicemie

Utilizarea glucocorticoizilor poate determina accentuarea hiperglicemiei, prin urmare glicemia trebuie măsurată frecvent la pacienții cu diabet.

Efecte asupra musculaturii scheletice

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză la pacienții tratați cu Akeega. În studiile referitoare la administrarea de abirateronă acetat (o componentă a Akeega) în monoterapie, majoritatea cazurilor au apărut în primele șase luni și s-au remis după întreruperea tratamentului cu abirateronă acetat. Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatie/rabdomioliză.

Interacțiuni cu alte medicamente

În timpul tratamentului se recomandă evitarea inductorilor puternici ai CYP3A4, cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică, din cauza riscului de scădere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

Lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile între Akeega și alte medicamente. Interacțiunile care au fost identificate în studiile referitoare la fiecare componentă în parte a Akeega (niraparib sau abirateronă acetat) determină interacțiunile care pot apărea cu Akeega.

Efectele altor medicamente asupra niraparib sau abirateronei acetat

Inductori și inhibitori ai CYP3A4

Abiraterona este un substrat al CYP3A4. Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși tratați anterior cu inductorul puternic al CYP3A4, rifampicina, administrată în doză de 600 mg zilnic timp de șase zile, urmată de o doză unică de acetat de abirateronă 1000 mg, valoarea plasmatică medie a ASC_{∞} pentru abirateronă a scăzut cu 55%. În timpul tratamentului cu Akeega, se recomandă evitarea administrării de inductori puternici ai CYP3A4 [de exemplu, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare (*Hypericum perforatum*)], cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic separat efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii abirateronei.

Efectele niraparib sau ale abirateronei acetat asupra altor medicamente

Substraturi CYP2D6

Abiraterona este un inhibitor al CYP2D6. Într-un studiu clinic efectuat cu scopul de a determina efectele abirateronei acetat administrată concomitent cu prednison sau prednisolon (AAP) cu o doză unică de dextrometorfan, un substrat al CYP2D6, expunerea sistemică (ASC) la dextrometorfan a crescut de 2,9 ori. ASC_{24} pentru dextrometorfan, metabolitul activ al dextrometorfanului, a crescut cu aproximativ 33%. Trebuie luată în considerare reducerea dozei medicamentelor cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de CYP2D6. Exemple de medicamente metabolizate de CYP2D6 includ metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxicodonă și tramadol.

Substraturi CYP2C8

Abiraterona este un inhibitor al CYP2C8. Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, valoarea ASC pentru pioglitazonă, un substrat al CYP2C8, a crescut cu 46%, iar pentru M-III și M-IV, metaboliții activi ai pioglitazonei, a scăzut pentru fiecare în parte cu 10%, atunci când pioglitazona fost administrată concomitent cu o doză unică de abirateronă acetat 1000 mg. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate legate de un substrat CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust dacă este utilizat concomitent cu Akeega, din cauza componentei abirateronă acetat. Exemple de medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C8 includ pioglitazona și repaglinida (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea Akeega concomitent cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată.

Datele privind administrarea niraparib în terapie asociată cu medicamente citotoxice sunt limitate. Utilizarea Akeega împreună cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate, medicamente imunosupresoare sau medicamente citotoxice trebuie efectuată cu precauție.

Utilizare împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT

Deoarece tratamentul de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență în cazul administrării Akeega concomitent cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, precum medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă) sau metadona, moxifloxacină, antipsihoticele etc.

Utilizarea împreună cu spironolactona

Spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile antigenului specific al prostatei (PSA). Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu Akeega (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă componentele Akeega sau metaboliții acestora se excretă în materialul seminal.

Pe parcursul tratamentului și timp de patru luni după administrarea ultimei doze de Akeega:

- este necesară utilizarea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o femeie gravidă.
- este necesară utilizarea prezervativului împreună cu o altă metodă contraceptivă eficientă dacă pacientul are contact sexual cu o femeie cu potențial fertil.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Akeega nu este destinat utilizării la femei (vezi pct. 4.3).

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Akeega la femeile gravide. Pe baza mecanismului de acțiune al ambelor componente și pe baza rezultatelor din studiile la animale, Akeega are potențialul de a cauza leziuni fetale. Nu au fost efectuate studii cu niraparib privind toxicitatea asupra dezvoltării și funcției de reproducere la animale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Akeega nu este destinat utilizării la femei.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale, fertilitatea masculină a fost redusă în cazul utilizării de niraparib sau abirateronă acetat, dar aceste efecte au fost reversibile după încetarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Akeega are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu Akeega pot prezenta astenie, fatigabilitate, amețală sau dificultăți de concentrare. Pacienții trebuie să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță globală al Akeega se bazează pe date obținute la cohorta 1 dintr-un studiu de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, numit MAGNITUDE (N = 212). Cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele apărute la mai mult de 10% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP au fost anemie (52,4%), hipertensiune arterială (34,0%), constipația (34,0%), fatigabilitate (31,1%), greață (25,0%), trombocitopenie (24,1%), dispnee (18,9%), artralgie (18,4%), durere de spate (17,9%), astenie (17,0%), neutropenie (16,0%), apetit alimentar scăzut (15,6%), hipopotasemie (15,6%), , vărsături (15,1%), amețală (13,2%), durere abdominală (12,7%), hiperglicemie (12,7%), concentrație crescută de fosfatază alcalină în sânge (11,8%), scădere ponderală (11,8%), insomnie (11,3%), leucopenie (10,8%), limfopenie (10,8%), creștere a creatininei în sânge (10,4%) și infecție a tractului respirator (10,4%). Reacțiile adverse de grad 3-4 cel mai frecvent

observate au fost anemie (30,7%), hipertensiune arterială (16,5%), trombocitopenie (8,5%), neutropenie (6,6%), concentrație crescută de fosfatază alcalină în sânge (5,7%) și hipopotasemie (5,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos, pe categorii de frecvență: Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse identificate în studiile clinice

Aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	<u>foarte frecvente</u>	infecție a tractului urinar
	<u>frecvente</u>	pneumonie, bronșită, rinofaringită
	<u>mai puțin frecvente</u>	urosepticemie, conjunctivită
Tulburări hematologice și limfatice	<u>foarte frecvente</u>	anemie, trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, limfopenie
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	pancitopenie ⁷
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>cu frecvență necunoscută</u>	hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie) ⁷
Tulburări endocrine	<u>cu frecvență necunoscută</u>	insuficiență suprarenală ⁹
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>foarte frecvente</u>	apetit alimentar scăzut, hipopotasemie, hiperglicemie
	<u>frecvente</u>	hipertrigliceridemie
Tulburări psihice	<u>foarte frecvente</u>	insomnie
	<u>frecvente</u>	depresie, anxietate
	<u>mai puțin frecvente</u>	stare de confuzie
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	afectare cognitivă ⁸
Tulburări ale sistemului nervos	<u>foarte frecvente</u>	amețeală
	<u>frecvente</u>	Cefalee, tulburare cognitivă
	<u>mai puțin frecvente</u>	disgeuzie
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) ⁷
Tulburări cardiace	<u>frecvente</u>	tahicardie, palpitații, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă ¹ , infarct miocardic, angină pectorală ²
	<u>mai puțin frecvente</u>	prelungire a intervalului QT
Tulburări vasculare	<u>foarte frecvente</u>	hipertensiune arterială
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	criză hipertensivă ⁷
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>foarte frecvente</u>	dispnee
	<u>frecvente</u>	tuse, embolie pulmonară, pneumonită
	<u>mai puțin frecvente</u>	epistaxis
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	alveolită alergică ⁹
Tulburări gastrointestinale	<u>foarte frecvente</u>	constipație, greață, vărsături, durere abdominală ³
	<u>frecvente</u>	dispepsie, diaree, distensie abdominală, stomatită, xerostomie
	<u>mai puțin frecvente</u>	inflamație a mucoaselor
Tulburări hepatobiliare	<u>frecvente</u>	insuficiență hepatică ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>frecvente</u>	erupție cutanată tranzitorie ⁵
	<u>mai puțin frecvente</u>	fotosensibilitate
	<u>foarte frecvente</u>	durere de spate, artralgie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>frecvente</u>	mialgie
	<u>cu frecvență necunoscută</u>	miopatie ⁹ , rabdomioliză ⁹
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>frecvente</u>	hematurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>foarte frecvente</u>	fatigabilitate, astenie
	<u>frecvente</u>	edem periferic
Investigații diagnostice	<u>foarte frecvente</u>	creșteri ale concentrațiilor fosfatazei alcaline în sânge, scădere ponderală, creșteri ale creatininemiei
	<u>frecvente</u>	creșteri ale valorilor serice ale AST, creșteri ale valorilor serice ale ALT
	<u>mai puțin frecvente</u>	creșteri ale valorilor serice ale gammaglutamil transferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<u>frecvente</u>	fracturi ⁶

¹ Include insuficiență cardiacă congestivă, cord pulmonar, disfuncție ventriculară stângă

² Include boală arterială coronariană, sindrom coronarian acut

³ Include durerea abdominală superioară, durerea abdominală inferioară

⁴ Include citoliză hepatică, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică

⁵ Include erupție cutanată tranzitorie, eritem, dermatită, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă

⁶ Include osteoporoză și fracturi legate de osteoporoză

⁷ Nu s-a observat pentru Akeega. Raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață pentru niraparib administrat în monoterapie

⁸ Nu s-a observat pentru Akeega. Raportate în asociere cu niraparib administrat în monoterapie

⁹ Nu s-a observat pentru Akeega. Raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață pentru abirateronă administrată în monoterapie

Descrierea anumitor reacții adverse

Toxicități hematologice

Cele mai frecvente reacții adverse ce pot fi atribuite niraparib (o componentă a Akeega) sunt toxicitățile hematologice (anemie, trombocitopenie și neutropenie), inclusiv rezultate în afara valorilor normale la analizele de laborator. Aceste toxicități au apărut în general în primele trei luni de tratament, incidența lor scăzând în timp.

În studiul MAGNITUDE și în alte studii referitoare la Akeega, următorii parametri hematologici au reprezentat criterii de includere: numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1\,500$ de celule/ μ l; trombocite $\geq 100\,000$ de celule/ μ l și hemoglobină ≥ 9 g/dl. Reacțiile adverse hematologice au fost abordate prin monitorizare cu ajutorul testelor de laborator și modificări ale dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Anemie

Anemia a fost cea mai frecventă reacție adversă (52,4%) și evenimentul de grad 3-4 cel mai frecvent observat (30,7%) în studiul MAGNITUDE. Anemia a părut în faza incipientă a terapiei (mediană a intervalului de timp până la debut de 64 de zile). În studiul MAGNITUDE, la 24,1% dintre pacienți a fost întreruptă administrarea dozei, iar la 13,7% dintre pacienți doza a fost redusă. La douăzeci și șapte la sută dintre pacienți s-a administrat cel puțin o transfuzie cu eritrocite din cauza anemiei. Anemia a cauzat oprirea tratamentului la un număr relativ mic de pacienți (2,8%).

Trombocitopenie

În studiul MAGNITUDE, la 24,1% dintre pacienți a fost raportată trombocitopenie, în timp ce 8,5% dintre pacienți au prezentat trombocitopenie de grad 3-4. Mediana intervalului de timp de la prima doză până la primul debut a fost de 71 de zile. În studiul MAGNITUDE, trombocitopenia a fost abordată prin modificarea dozei (întreruperea administrării la 11,3% și scădere la 2,8%) și transfuzie de trombocite (3,8%) acolo unde a fost necesar (vezi pct. 4.2). La 0,5% dintre pacienți tratamentul a fost oprit. În studiul MAGNITUDE, 1,9% dintre pacienți au prezentat un eveniment de sângerare care nu le-a pus viața în pericol.

Neutropenie

În studiul MAGNITUDE, 16,0% dintre pacienți au prezentat neutropenie, la 6,6% dintre pacienți a fost raportată neutropenie de grad 3-4. Mediana intervalului de timp de la prima doză până la primul caz de neutropenie raportat a fost de 65 de zile. Neutropenia a condus la întreruperea tratamentului la 6,6% dintre pacienți și la reducerea dozei la 1,4% dintre pacienți. Nu au existat cazuri de oprire a tratamentului din cauza neutropeniei. În studiul MAGNITUDE, 0,9% dintre pacienți au prezentat o infecție concomitentă.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este o reacție adversă indusă de ambele componente ale Akeega, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată [valori ale tensiunii arteriale (TA) sistolice persistent ≥ 160 mmHg sau valori ale tensiunii arteriale diastolice persistent ≥ 100 mmHg] au fost excluși din toate studiile referitoare la terapia combinată. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 34% dintre pacienți, dintre care 16,5% au avut hipertensiune de grad ≥ 3 . Mediana intervalului de timp până la debutul hipertensiunii arteriale a fost de 60,5 zile. Hipertensiunea arterială a fost abordată prin administrarea de medicamente adjuvante.

Pacienții trebuie să aibă tensiunea arterială controlată înainte de inițierea tratamentului cu Akeega și tensiunea arterială trebuie monitorizată în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Evenimente cardiace

În studiul MAGNITUDE, incidența evenimentelor adverse de tulburare cardiacă (toate gradele) induse de tratament a fost similară în ambele brațe de tratament, exceptând categoria aritmie, unde evenimentele adverse au fost observate la 13,2% dintre pacienți din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 7,6% dintre pacienți din brațul de tratament cu placebo plus AAP (vezi pct. 4.4). Frecvența mai mare a aritmiilor a fost determinată în mare parte de evenimentelor de grad redus de palpitații, tahicardii și aritmii atriale.

Mediana intervalului de timp până la debutul evenimentelor de aritmie a fost de 81 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 262 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de aritmie s-au remis la 64,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 62,5% dintre subiecții din brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Incidența cazurilor de insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență cardiacă congestivă a fost de 2,8% în brațul de tratament cu niraparib, comparativ cu 1,9% în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Mediana intervalului de timp până la debutul evenimentelor adverse de interes special (EAIS) constând în insuficiență cardiacă a fost de 312 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 83 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost rezolvate la 16,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 25% dintre subiecții din brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Termenul grupat de cardiopatie ischemică (incluzând termenii preferați de angină pectorală, infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, angină pectorală instabilă și arterioscleroză a arterei coronare) a apărut la 5,2% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP, comparativ cu 4,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo plus AAP. Mediana intervalului de timp până la debutul EAIS constând în boală cardiacă ischemică a fost de 684 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 296 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost rezolvate la 81,8% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 80% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Hepatotoxicitate

Incidența globală a hepatotoxicității în studiul MAGNITUDE a fost similară pentru brațele de tratament cu niraparib plus AAP (14,2%) și cu placebo plus AAP (12,8%) (vezi pct. 4.2 și 4.4). Majoritatea acestor evenimente au fost creșteri de grad redus ale valorilor serice ale aminotransferazelor. Evenimente de grad 3 au apărut la 1,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și un eveniment de grad 4 a apărut la un singur pacient (0,5%). Incidența EAG

a fost, de asemenea, 1,4%. Mediana intervalului de timp până la debutul hepatotoxicității în studiul MAGNITUDE a fost de 43 de zile. Hepatotoxicitatea a fost abordată prin întreruperi ale administrării dozei la 1,9% și prin reducerea dozei la 0,9% dintre pacienți. În studiul MAGNITUDE, 0,9% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza hepatotoxicității.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind Akeega la pacienți copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj cu Akeega. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsuri generale de susținere și să administreze tratamentul simptomatic, inclusiv monitorizarea pentru depistarea aritmiilor, a hipotensiei și a semnelor și simptomelor de retenție de lichide. De asemenea, trebuie evaluată funcția hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici , codul ATC: L01XK52.

Mecanism de acțiune

Akeega este o combinație de niraparib, un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP) și abirateronă acetat (un promedicament al abirateronei), un inhibitor al CYP17, care țintește două componente necesare proliferării oncogene la pacienții cu mCRPC și mutații ale genei HRR.

Niraparib

Niraparib este un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP), PARP1 și PARP2, care joacă un rol în repararea ADN-ului. Studiile *in vitro* au arătat că citotoxicitatea indusă de niraparib poate implica inhibarea activității enzimatice a PARP și formarea complexelor PARP-ADN în număr crescut, ceea ce duce la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și moarte celulară.

Abirateronă acetat

Abirateronă acetat este convertită *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. Concret, abiraterona inhibă selectiv enzima 17 α -hidroxilază/C17,20-liaza (CYP17). Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în țesuturile testiculare, suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonului și a progesteronului la precursorii testosteronului, DHEA și androstenedion, respectiv prin 17 α -hidroxilarea și clivajul legăturii C17,20. De asemenea, inhibarea CYP17 determină creșterea producerii de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale (vezi pct. 4.4).

Carcinomul de prostată sensibil la androgeni răspunde la tratamentul care scade concentrațiile plasmatice de androgeni. Terapiile de deprivare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) sau orhiectomia, scad producerea testiculară de androgen, dar nu influențează producerea de androgeni de către glandele suprarenale sau la nivelul tumorii. Tratamentul cu abirateronă scade concentrațiile serice de testosteron la valori nedetectabile (folosind teste comerciale), atunci când se administrează în asociere cu analogi LHRH (sau orhiectomie).

Efecte farmacodinamice

Abirateronă acetat

Abiraterona scade concentrația serică a testosteronului și a altor androgeni sub valorile obținute prin utilizarea de analogi LHRH în monoterapie sau prin orhiectomie. Acest efect rezultă din inhibarea selectivă a enzimei CYP17 necesară pentru biosinteza de androgeni.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de primă linie la pacienți cu mCRPC și mutații la nivelul genei BRCA 1/2

Eficacitatea Akeega a fost stabilită în cadrul unui studiu clinic de fază III randomizat, multicentric, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu mCRPC, MAGNITUDE (Studiul 64091742PCR3001).

MAGNITUDE a fost un studiu de fază 3, randomizat, în regim dublu orb, controlat cu placebo, multicentric, care a evaluat tratamentul în asociere cu niraparib (200 mg) și abirateronă acetat (1000 mg) plus prednison (10 mg) administrat zilnic, comparativ cu standardul de îngrijire AAP. Datele referitoare la eficacitate se bazează pe cohorta 1 care a constat în 423 de pacienți cu mCRPC și mutații ale genei HRR, care au fost randomizați (în raport de 1:1) pentru a li se administra fie niraparib plus AAP (N = 212), fie placebo plus AAP (N = 211) zilnic, pe cale orală. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau deces.

Pacienții cu mCRPC cărora nu li se administrase terapie sistemică anterioară pentru mCRPC, exceptând un tratament anterior de scurtă durată cu AAP (până la 4 luni) și cu ADT în curs au fost eligibili. Probele de plasmă, sânge și/sau țesut tumoral de la toți pacienții au fost testate prin teste validate de secvențiere de generație următoare, pentru a determina statusul mutațiilor germinale și/sau somatice ale HRR. Au fost înrolați în studiu 225 de subiecți cu o mutație la nivelul genei BRCA1/2 (113 au fost tratați cu Akeega). Au fost înrolați în studiu încă 198 de pacienți cu o mutație la nivelul unei gene, alta decât BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 au fost tratați cu Akeega).

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), determinată de un comitet independent de evaluare radiologică centralizată în regim orb (BICR) pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumori solide (RECIST) 1.1 (leziuni la nivelul țesuturilor moi și leziuni tisulare) și a criteriilor Grupului de lucru în cancerul de prostată 3 (PCWG-3) (leziuni osoase). Mediana intervalului de timp până la chimioterapia citotoxică (TCC), timpul până la progresia simptomatică (TPS) și supraviețuirea globală (SG) au fost incluse ca criterii finale secundare de eficacitate.

În cadrul populației totale HRR, rezultatele cu privire la criteriul final principal de evaluare a eficacității, cu o urmărire mediană de 18,6 luni au arătat o îmbunătățire statistic semnificativă a rPFS evaluată de BICR, cu un RR=0,729 (ÎI 95% : 0,556, 0,956; p=0,0217).

Tabelul 4 prezintă un rezumat al caracteristicilor demografice și la momentul inițial ale pacienților evaluați din punct de vedere al genei BRCA înrolați în Cohorta 1 a studiului MAGNITUDE. Mediana PSA la momentul diagnosticării a fost de 41,07 ug/l (interval 01-12080). Toți pacienții au avut un scor al statusului de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG PS) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu. Toți pacienții care nu fuseseră supuși anterior orhiectomiei au continuat terapia de deprivare androgenică preexistentă cu un analog al GnRH.

Tabelul 4: Rezumatul caracteristicilor demografice și la momentul inițial în Cohorta 1 (BRCA) din studiul MAGNITUDE

	Akeega+P^I N=113 n (%)	Placebo+AAP^I N=112 n (%)	Total N=225 n (%)
Vârsta (ani)			
< 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)
Mediana	67,0	68,0	68,0

Interval	45-100	43-88	43-100
Rasă			
Caucasiană	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiatică	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Apartinând rasei negre	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Necunoscută	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Factori de stratificare			
Expunere anterioară la chimioterapie pe bază de taxan	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Expunere anterioară la terapia țintită AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Utilizare anterioară de AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Caracteristicile bolii la momentul inițial			
Scor Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Afectare osoasă	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Boală viscerală (ficat, plămân, glandă suprarenală, altele)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Stadiu de metastază la diagnosticul inițial (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediana intervalului de timp de la diagnosticul inițial până la randomizare (ani)	2,00	2,31	2,26
Mediana intervalului de timp de la mCRPC până la prima doză (ani)	0,27	0,28	0,27
Scorul BPI-SF de evaluare a durerii (ultimul scor înainte de prima doză)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1-3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
Indice de performanță fizică ECOG			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednison sau prednisolon

A fost observată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFPr evaluată prin BICR în cadrul analizei primare pentru pacienți BRCA tratați cu niraparib plus AAP, comparativ cu subiecți BRCA tratați cu placebo plus AAP. Rezultatele privind eficacitatea la populația BRCA sunt prezentate în Tabelul 5. Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii radiologice la populația BRCA evaluată prin BICR este prezentată în Figura 1.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea la populația BRCA din studiul MAGNITUDE

Criterii finale de evaluare	Akeega+P ¹ (N=113)	Placebo+AAP ¹ (N=112)
Supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii ²		
Eveniment constând în progresie a bolii sau deces (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediana, luni (Î 95%)	16,6 (13,9, NE)	10,9 (8,3, 13,8)
Risc relativ (Î 95%)	0,533 (0,361, 0,789)	
valoarea p	0,0014	
Supraviețuirea globală ³		
RR (Î 95%)	0,788 (0,554, 1,120)	

¹ P=prednison sau prednisolon

² Analiză primară/analiză intermediară (data limită: 8 octombrie 2021), cu o urmărire mediană de 18,6 luni

³ Analiză finală (data limită: 15 mai 2023), cu o urmărire mediană de 35,9 luni

NE = Nu poate fi estimat

Figura 1: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii radiologice la populația BRCA evaluată prin BICR (MAGNITUDE, analiză primară)

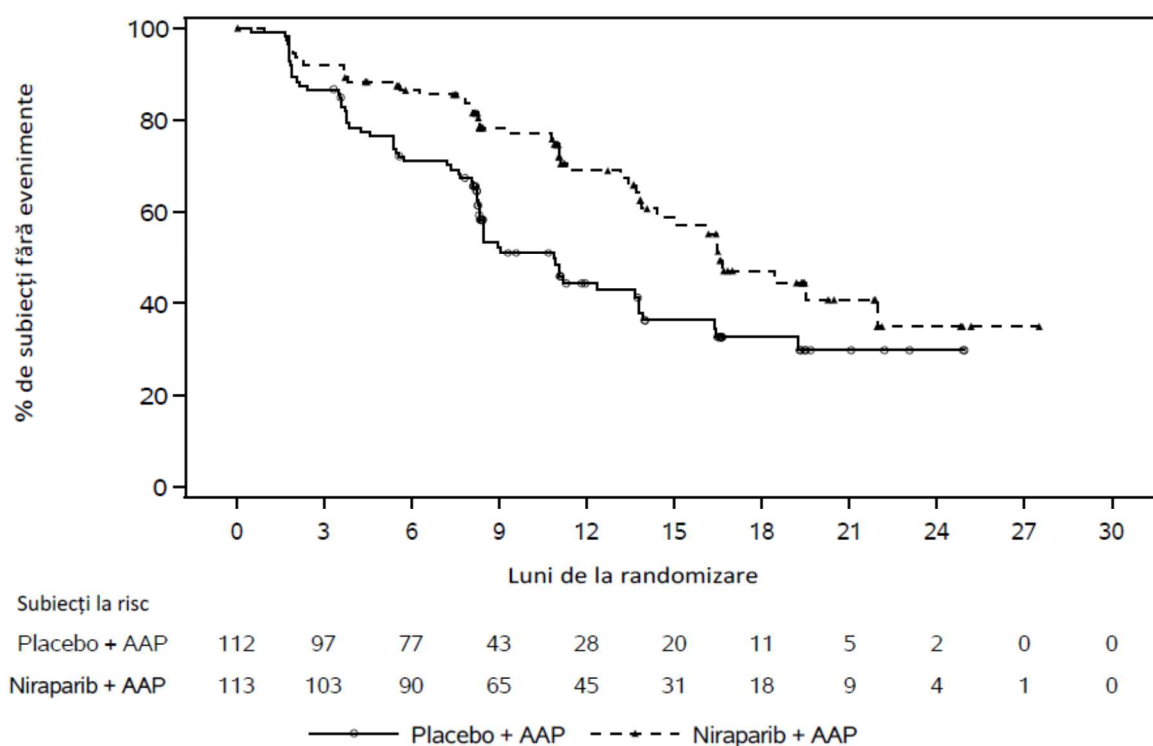
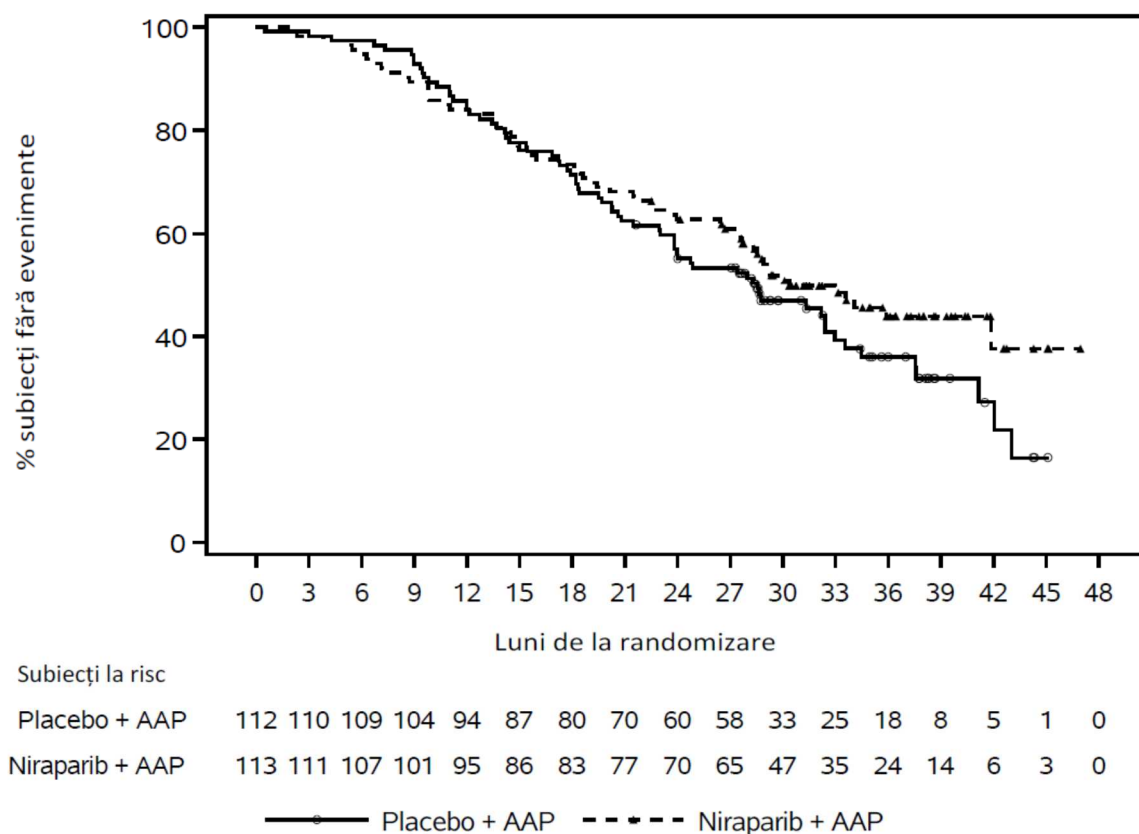


Figura 2: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (Cohorta 1, MAGNITUDE, BRCA, analiza finală)



Copii si adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Akeega la toate subgrupurile populației pediatrice în neoplasmale maligne de prostată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii si adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de niraparib și abirateronă nu are niciun impact asupra expunerilor la substanțele individuale. Valorile ASC și C_{max} pentru niraparib și abirateronă sunt comparabile atunci când acestea sunt administrate sub formă de Akeega comprimate filmate, doza standard (100 mg/500 mg) sau ca asociere între componente individuale, comparativ cu expunerile la aceste medicamente administrate în monoterapie.

Absorbție

Akeega

La pacienții cu mCRPC, în condiții de repaus alimentar și de repaus alimentar modificat, la administrarea de doze repetate de Akeega comprimate, concentrația plasmatică maximă a fost atinsă în aproximativ o medie de 3 ore pentru niraparib și aproximativ o medie de 1,5 ore pentru abirateronă.

Într-un studiu de biodisponibilitate relativă, expunerea maximă (C_{max}) și expunerea totală (AUC_{0-72h}) la abirateronă a pacienților (n=67) cu mCRPC care utilizau Akeega comprimate filmate în doză redusă (2 x 50 mg/500 mg) a fost cu 33% și, respectiv 22%, mai mare decât expunerea la abirateronă la pacienții (n=67) care utilizau terapia în asociere cu medicamente administrate separat (o capsulă de niraparib 100 mg și comprimate de abirateronă acetat 4 x 250 mg) (vezi pct. 4.2). Variabilitatea interindividuală a expunerii a fost estimată la un coeficient de variație (% CV) de 80,4% și respectiv 72,9%. Expunerea la niraparib a fost comparabilă între utilizarea de Akeega comprimate filmate în doză redusă și terapia în asociere cu medicamente administrate separat.

Niraparib

Biodisponibilitatea absolută a niraparib este de aproximativ 73%. Niraparib este un substrat al glicoproteinei P (P-gp) și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP). Cu toate acestea, datorită permeabilității și biodisponibilității sale crescute, riscul de interacțiuni importante clinic cu medicamente care inhibă acești transportori este puțin probabil.

Abirateronă acetat

Abirateronă acetat este convertită rapid *in vivo* în abirateronă (vezi pct. 5.1).

Administrarea abirateronei acetat împreună cu alimente, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar, conduce la o creștere de până la 10 ori (ASC) și de până la 17 ori (C_{max}) a expunerii sistemice medii la abirateronă, în funcție de conținutul în grăsimi al alimentelor consumate. Având în vedere variația normală a conținutului și a compoziției alimentelor consumate, administrarea de abirateronă acetat împreună cu alimente poate determina expuneri foarte variabile. Prin urmare, abiraterona acetat nu trebuie administrată împreună cu alimente.

Distribuție

Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, volumul aparent de distribuție al niraparib și al abirateronei a fost de 1117 l și, respectiv, 25774 l, ceea ce indică o distribuție extravasculară extinsă.

Niraparib

Niraparibul s-a legat în proporție moderată de proteinele din plasma umană (83,0 %), în special de albumina serică.

Abirateronă acetat

Legarea de proteinele plasmatică a abirateronei C^{14} în plasma umană este de 99,8%.

Metabolizare

Niraparib

Niraparib este metabolizat în principal de către carboxilesteraze (CE) pentru a forma metabolitul inactiv principal, M1. În cadrul unui studiu privind echilibrul de masă, M1 și M10 (glucuronoconjugati M1 formați ulterior) au fost metaboliții circulanți principali. Potențialul de a inhiba CYP3A4 la nivel intestinal nu a fost stabilit pentru concentrații relevante de niraparib. *In vitro*, niraparib în concentrație crescută este un inductor slab al CYP1A2.

Abirateronă acetat

După administrarea orală de abirateronă acetat marcată cu C¹⁴, sub formă de capsule, abiraterona acetat este hidrolizată de către CE la abirateronă, care este supusă ulterior metabolizării, incluzând sulfatare, hidroxilare și oxidare, în principal la nivel hepatic. Abiraterona este un substrat al CYP3A4 și al sulfotransferazei 2A1 (SULT2A1). Majoritatea radioactivității circulante (aproximativ 92%) se găsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Din cei 15 metaboliți detectabili, doi metaboliți principali, abiraterona sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, reprezintă fiecare aproximativ 43% din radioactivitatea totală. Abiraterona este un inhibitor al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8, care au rol în metabolizarea medicamentelor (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Akeega

Atunci când au fost administrate în asociere, timpul de înjumătățire mediu al niraparib și al abirateronei a fost de aproximativ 62 de ore și, respectiv, 20 de ore, iar Cl/F aparent al niraparib și al abirateronei a fost de 16,7 l/oră și, respectiv, 1673 l/oră, pe baza analizei farmacocineticii populaționale efectuate la subiecții cu mCRPC.

Niraparib

Niraparib este eliminat în principal pe cale hepatobiliară și renală. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de niraparib 300 mg marcate cu C¹⁴, în medie 86,2 % (interval cuprins între 71% și 91%) din doză a fost regăsită în urină și materii fecale în decurs de 21 de zile. Recuperarea dozei radioactive în urină a fost de 47,5% din doza administrată (interval cuprins între 33,4% și 60,2%), iar în materiile fecale a fost de 38,8 % (interval cuprins între 28,3% și 47,0%) din doza administrată. În probele cumulate recoltate pe parcursul a șase zile, 40,0% din doza administrată a fost recuperată în urină, în principal sub formă de metaboliți și 31,6% din doza administrată a fost recuperată în materiile fecale, în principal sub formă de niraparib nemodificat. Metabolitul M1 este un substrat al proteinelor 1 și 2 asociate cu rezistența multiplă la medicamente și extruzia toxinelor (MATE 1 și 2).

Abirateronă acetat

În urma administrării pe cale orală de abirateronă acetat 1000 mg marcată cu C¹⁴, aproximativ 88% din doza radioactivă este recuperată în materiile fecale și aproximativ 5% în urină. Compușii majori prezenți în materiile fecale sunt abirateronă acetat nemodificată și abirateronă (aproximativ 55% și, respectiv, 22% din doza administrată).

Efectele niraparib sau ale abirateronei asupra transportorilor

Niraparib este un inhibitor slab al P-gp cu IC₅₀ = 161 μM. Niraparib este un inhibitor al BCRP, transportorul 1 al cationului organic (OCT1), MATE-1 și 2 cu valori ale CI₅₀ de 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM și, respectiv ≤ 0,14 μM. Metaboliții majori ai abirateronei, abiraterona sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, s-au dovedit a inhiba transportorul de captare hepatică, polipeptidul de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și, prin urmare, acesta poate crește expunerea plasmatică la medicamentele eliminate prin intermediul OATP1B1. Nu sunt disponibile date care să confirme interacțiunea pe baza transportorului OATP1B1.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

În cadrul analizei farmacocineticii populaționale a datelor din studiile clinice în care pacienților cu cancer de prostată li s-a administrat niraparib în monoterapie sau niraparib/AA în asociere, insuficiența hepatică ușoară (criterii NCI-ODWG, n=231) nu a afectat expunerea la niraparib.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer care a utilizat criteriile NCI-ODWG pentru a clasifica gradul de insuficiență hepatică, ASC_{inf} a niraparib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ($n = 8$) a fost de 1,56 (ÎI 90%: între 1,06 și 2,30) ori mai mare decât ASC_{inf} a niraparib la pacienții cu funcție hepatică normală ($n = 9$) după administrarea unei singure doze de 300 mg.

Farmacocinetica abirateronei a fost examinată la subiecți cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară ($n=8$) sau moderată ($n=8$) (clasa Child Pugh A și, respectiv, B) și la 8 subiecți de control sănătoși. Expunerea sistemică la abirateronă după administrarea orală a unei doze unice de 1000 mg a crescut de aproximativ 1,11 ori și, respectiv, 3,6 ori la subiecții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară și, respectiv, moderată.

În cadrul unui alt studiu, farmacocinetica abirateronei a fost examinată la subiecți cu insuficiență hepatică severă preexistentă ($n=8$) (clasa Child Pugh C) și la 8 subiecți de control sănătoși cu funcție hepatică normală. ASC a abirateronei a crescut de aproximativ 7 ori iar fracția liberă a medicamentului a crescut de 1,8 ori la subiecții cu insuficiență hepatică severă, în comparație cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu există date clinice despre utilizarea Akeega la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

În cadrul analizei farmacocineticii populaționale asupra datelor din studiile clinice în care pacienților cu cancer de prostată li s-a administrat niraparib în monoterapie sau niraparib/AA în asociere, pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-90 ml/min, $n=337$) și moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min, $n=114$) au prezentat o scădere ușoară a clearance-ului niraparib, comparativ cu persoanele care aveau funcție renală normală (o expunere cu până la 13% mai mare în cazul insuficienței renale ușoare și o expunere cu 13-40% mai mare în cazul insuficienței renale moderate).

Farmacocinetica abirateronei a fost comparată la subiecți cu boală renală în stadiu terminal în program regulat de hemodializă ($n=8$) *versus* subiecți corespunzători de control cu funcție renală normală ($n=8$). Expunerea sistemică la abirateronă după administrarea orală a unei doze unice de 1000 mg nu a crescut la subiecții cu boală renală în stadiu terminal în program de dializă. Nu există date clinice despre utilizarea Akeega la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală, vârstă și rasă

Pe baza analizei farmacocineticii populaționale a datelor din studiile clinice în care pacienților cu cancer de prostată li s-a administrat niraparib sau abirateronă acetat în monoterapie sau în asociere:

- Greutatea corporală nu a avut o influență relevantă clinic asupra expunerii la niraparib (interval de greutate corporală: 43,3-165 kg) și la abirateronă (interval de greutate corporală: 56,0-135 kg).
- Vârsta nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii niraparib (interval de vârstă: 45-90 ani) și a abirateronei (interval de vârstă: 19-85 ani).
- Nu există informații suficiente pentru a trage o concluzie legată de impactul rasei în ceea ce privește farmacocinetica niraparib și a abirateronei.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica Akeega la pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Akeega

Nu au fost efectuate studii non-clinice referitoare la Akeega. Datele toxicologice non-clinice se bazează pe rezultatele studiilor efectuate separat cu niraparib și abirateronă acetat.

Niraparib

In vitro, niraparib a inhibat transportorul de dopamină la concentrații plasmatice inferioare valorilor de expunere la om. La șoareci, administrarea de doze unice de niraparib a crescut concentrațiile intracelulare de dopamină și metaboliți la nivelul cortexului. În cadrul unuia din două studii clinice cu doză unică efectuate la șoareci s-a observat o activitate locomotorie scăzută. Nu se cunoaște

semnificația clinică a acestor observații. Nu a fost observat niciun efect asupra parametrilor comportamentali și/sau neurologici în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani și câini, la niveluri de expunere SNC estimate a fi similare sau inferioare nivelurilor de expunere terapeutică anticipate.

S-a observat spermatogeneză redusă atât la șobolani, cât și la câini, la valori de expunere inferioare nivelurilor de expunere terapeutică, aceasta fiind în mare parte reversibilă în interval de 4 săptămâni de la oprirea administrării dozei.

Niraparibul nu a fost mutagen în cadrul unui test al mutațiilor genice inverse la bacterii (Ames), dar a fost clastogen în cadrul unui test *in vitro* privind aberațiile cromozomiale la mamifere și în cadrul unui test *in vivo* pe micronuclei de măduvă osoasă la șobolan. Această clastogenicitate este în concordanță cu instabilitatea genomică care a rezultat din farmacologia primară a niraparib și indică potențialul de genotoxicitate la om.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și de dezvoltare cu niraparib.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu niraparib.

Abirateronă acetat

În studiile privind evaluarea toxicității la animale, concentrațiile de testosteron circulant au fost reduse semnificativ. Ca urmare, s-au observat scăderea în greutate a organelor și modificări morfologice și/sau histopatologice la nivelul organelor de reproducere și al glandelor suprarenale, hipofizei și glandei mamare. Toate modificările au demonstrat reversibilitate completă sau parțială. Modificările la nivelul organelor de reproducere și organelor sensibile la androgeni sunt în concordanță cu farmacologia abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au fost reversibile sau s-au remis după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

În cadrul studiilor pentru evaluarea fertilității la șobolani atât masculi, cât și femele, abiraterona acetat a avut un efect de reducere a fertilității, care a fost complet reversibilă în decurs de patru până la 16 săptămâni de la oprirea tratamentului cu abirateronă acetat.

În cadrul unui studiu privind evaluarea toxicității asupra dezvoltării la șobolan, abiraterona acetat a afectat sarcina, inclusiv a redus greutatea fetală și supraviețuirea. Cu toate că au fost observate efecte asupra organelor genitale externe, abiraterona acetat nu a fost teratogenă.

În toate aceste studii privind toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării efectuate la șobolan, toate efectele au fost corelate cu activitatea farmacologică a abirateronei.

Cu excepția modificărilor la nivelul organelor de reproducere observate în toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și a potențialului carcinogen. Abiraterona acetat nu a prezentat un potențial carcinogen într-un studiu cu durată de 6 luni efectuat la șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durată de 24 de luni efectuat la șobolan, abiraterona acetat a crescut incidența neoplasmelor celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Se consideră că acest rezultat este asociat cu acțiunea farmacologică a abirateronei și este specific șobolanului. Abiraterona acetat nu a fost carcinogenă la femelele de șobolan.

Evaluarea riscului pentru mediu (ERM)

Substanța activă, abiraterona, prezintă un risc pentru mediul acvatic, în special pentru pești (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Crospovidonă

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu

Filmul comprimatului

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Laurilsulfat de sodiu

Glicerol monocaprilocatrat

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E171)

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Crospovidonă

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu

Filmul comprimatului

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Laurilsulfat de sodiu

Glicerol monocaprilocatrat

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie pentru 28 zile conține 56 comprimate filmate, în două ambalaje de carton de tip portofel, fiecare conținând 28 comprimate filmate într-un blister PVdC-PE-PVC cu folie din aluminiu perforabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pe baza mecanismului său de acțiune, acest medicament poate dăuna fătului în curs de dezvoltare. De aceea, gravidele sau femeile care pot rămâne gravide trebuie să manipuleze Akeega cu protecție, de exemplu cu mănuși (vezi pct. 4.6).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 50 mg/500 mg (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține niraparib 50 mg și abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Akeega se administrează la cel puțin două ore după masă. Nu consumați alimente timp de cel puțin o oră după administrarea Akeega.
Înghițiți comprimatele întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să manipuleze Akeega purtând mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1722/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

EXTERIORUL AMBALAJULUI TIP PORTOFEL 50 mg/500 mg (28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține niraparib 50 mg și abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

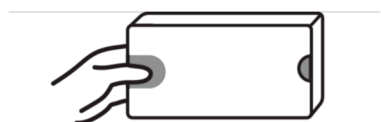
Akeega se administrează la cel puțin două ore după masă. Nu consumați alimente timp de cel puțin o oră după administrarea Akeega.

Înghițiți comprimatele întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

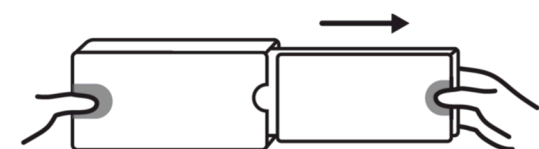
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat



Apăsați și țineți apăsat

(2) Scoateți



Scoateți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să manipuleze Akeega purtând mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1722/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
INTERIORUL AMBALAJULUI TIP PORTOFEL 50 mg/500 mg (28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

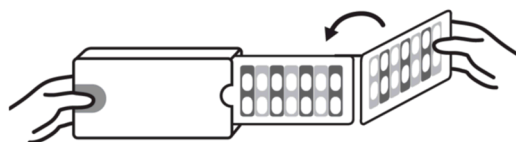
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

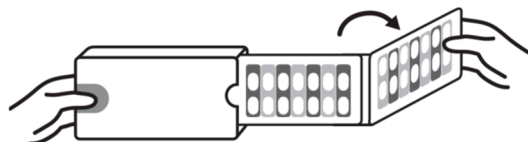
5. ALTE INFORMAȚII

Pliați pentru a închide



Pliați pentru a închide

Depliați pentru a deschide.



Depliați pentru a deschide

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER 50 mg/500 mg (blister sigilat în ambalajul primar tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 100 mg/500 mg (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține niraparib 100 mg și abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Akeega se administrează la cel puțin două ore după masă. Nu consumați alimente timp de cel puțin o oră după administrarea Akeega.
Înghițiți comprimatele întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Femeile însărcinate sau femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să manipuleze Akeega purtând mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1722/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PORTOFEL SECUNDAR 100 mg/500 mg (28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține niraparib 100 mg și abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

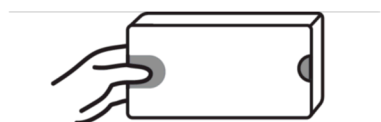
Akeega se administrează la cel puțin două ore după masă. Nu consumați alimente timp de cel puțin o oră după administrarea Akeega.

Înghițiți comprimatele întregi. Nu rupeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

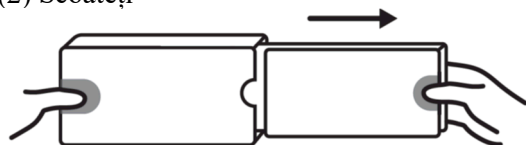
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat



Apăsați și țineți apăsat

(2) Scoateți



Scoateți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Femeile gravide sau aflate la vârsta fertilă trebuie să manipuleze Akeega purtând mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1722/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PORTOFEL PRIMAR 100 mg/500 mg (28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

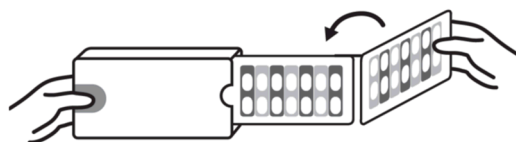
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

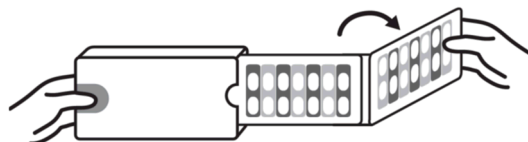
5. ALTE INFORMAȚII

Pliați pentru a închide



Pliați pentru a închide

Depliați pentru a deschide



Depliați pentru a deschide

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER 100 mg/500 mg (blister sigilat în portofel primar)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate
niraparib/abirateronă acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate niraparib/abirateronă acetat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Akeega și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akeega
3. Cum să luați Akeega
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Akeega
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Akeega și pentru ce se utilizează

Akeega este un medicament care conține două substanțe active: niraparib și abirateronă acetat și are două căi de acțiune diferite.

Akeega este utilizat pentru a trata bărbații adulți cu cancer de prostată care prezintă modificări ale anumitor gene și al căror cancer de prostată s-a răspândit în alte părți ale corpului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical cu rol de scădere a testosteronului (denumit și cancer de prostată metastazat rezistent la castrare).

Niraparib este un tip de medicament care se administrează în cancer, numit inhibitor al PARP. Inhibitorii PARP blochează o enzimă numită poli [adenozină difosfat riboză] polimerază (PARP). Enzima PARP ajută celulele în repararea ADN-ului deteriorat. Când PARP este blocat, celulele canceroase nu își pot repara ADN-ul, ceea ce determină moartea celulelor tumorale, ajutând astfel la controlarea cancerului.

Abiraterona oprește fabricarea testosteronului de către organism; acest lucru poate încetini dezvoltarea cancerului de prostată.

Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va prescrie și un alt medicament numit prednison sau prednisolon. Acest lucru va reduce posibilitatea de a avea tensiune arterială mare, de a reține apă în organism (retenție de lichide) sau de a prezenta concentrații scăzute ale unui element chimic din sânge, cunoscut sub numele de potasiu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akeega

Nu luați Akeega dacă:

- sunteți alergic la niraparib sau la abirateronă acetat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament - enumerate la pct. 6.
- sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă.
- aveți afecțiuni severe ale ficatului.

- în asociere cu Ra-223 (care este utilizat pentru a trata cancerul de prostată), din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi osoase sau deces.

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați sau în timp ce luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți:

- număr scăzut de celule în sânge. Semnele și simptomele pe care trebuie să le urmăriți includ oboseală, febră sau infecție și vânătăi sau sângerări anormale. Akeega poate scădea numărul celulelor din sânge. Medicul vă va face analize de sânge periodic pe toată durata tratamentului.
- tensiune arterială mare sau insuficiență cardiacă sau nivel scăzut de potasiu în sânge (scăderea potasiului în sânge poate crește riscul de probleme ale ritmului bătăilor inimii), ați avut alte afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, aveți bătăi neregulate sau rapide ale inimii, dificultăți la respirație, ați luat în greutate rapid sau vi se umflă tălpile, gleznele sau picioarele. Medicul vă va măsura tensiunea arterială periodic pe toată durata tratamentului.
- dureri de cap, modificări de vedere, confuzie sau convulsii. Acestea pot fi semne ale unei reacții adverse neurologice rare numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), care a fost asociat cu tratamentul cu niraparib, o componentă activă a Akeega.
- febră cu valori crescute, oboseală și alte semne și simptome de infecție gravă.
- cheaguri de sânge în plămâni sau picioare, în prezent sau în antecedente.
- probleme ale ficatului.
- valori mari ale zahărului în sânge.
- slăbiciune musculară și/sau durere musculară.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Dacă pe durata tratamentului cu Akeega aveți un număr anormal de celule din sânge o perioadă lungă de timp, acesta poate fi un semn de probleme mai grave cu măduva osoasă, cum ar fi sindromul mielodisplazic (MDS) sau leucemia mieloidă acută (LMA). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze măduva osoasă, pentru a verifica aceste probleme.

Înainte de a lua Akeega, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul și despre:

- efectul pe care Akeega îl poate avea asupra oaselor.
- administrarea de prednison sau prednisolon (un alt medicament pe care trebuie să îl luați împreună cu Akeega).

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Monitorizarea parametrilor sângelui

Akeega vă poate afecta funcția ficatului, dar este posibil să nu remarcăți niciun simptom de afectare a ficatului. De aceea, atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui periodic, pentru a observa orice efecte asupra funcției ficatului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Dacă Akeega este înghițit accidental de un copil sau adolescent, duceți imediat la spital copilul sau adolescentul și luați acest ambalaj cu dumneavoastră pentru a-l arăta medicului de la departamentul de urgență.

Akeega împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Akeega poate influența modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența modul de acțiune al Akeega.

Tratamentul cu medicamente care au ca efect oprirea producerii de testosteron de către organism poate crește riscul tulburărilor de ritm al bătailor inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente:

- pentru a trata problemele legate de ritmul bătailor inimii (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol);
- cunoscute pentru creșterea riscului tulburărilor de ritm al bătailor inimii (de exemplu, metadonă), utilizată pentru a ameliora durerea și folosită în dezintoxicare la persoanele cu dependență de droguri; moxifloxacină, un antibiotic; antipsihotice, utilizate în boli psihice grave.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus.

Akeega împreună cu alimente

- Acest medicament nu trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 3, „Cum să luați Akeega”), deoarece această asociere poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Sarcina și alăptarea

Akeega nu trebuie utilizat de femei.

- Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut, dacă este luat de femeile gravide.
- Gravidele sau femeile care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși dacă este nevoie să atingă sau să manipuleze Akeega.

Contracepția la bărbații care utilizează Akeega

- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care ar putea rămâne gravidă, folosiți prezervativul împreună cu o altă metodă contraceptivă eficientă. Utilizați metode contraceptive în timpul tratamentului și timp de 4 luni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări în legătură cu contracepția.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă, folosiți prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Administrarea Akeega vă poate face să vă simțiți slăbit, neatent, obosit sau amețit. Acest fapt poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Fiți prudent atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Akeega conține lactoză și sodiu

- Akeega conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Akeega

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza inițială recomandată este de 200 mg/1000 mg, administrată o dată pe zi.

Cum să luați Akeega

- Luați acest medicament pe cale orală.

- **Nu luați Akeega împreună cu alimente.**
- Luați comprimatele de Akeega ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol, **cu cel puțin o oră înainte de sau la cel puțin două ore după masă** (vezi pct. 2 „Akeega împreună cu alimente”).
- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă. Nu spargeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele. Acest lucru va asigura faptul că medicamentul acționează cât mai bine posibil.
- Akeega se administrează împreună cu un medicament numit prednison sau prednisolon.
 - Luați prednisonul sau prednisolonul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
 - Cât timp luați Akeega, trebuie să luați prednison sau prednisolon în fiecare zi.
 - Dacă aveți o urgență medicală, poate fi necesară modificarea cantității de prednison sau prednisolon pe care o luați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este necesară modificarea cantității de prednison sau prednisolon pe care o luați. Nu încetați să luați prednison sau prednisolon decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.

De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente în timp ce luați Akeega.

Dacă luați mai mult Akeega decât trebuie

Dacă luați mai mult comprimate decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți un risc crescut de reacții adverse.

Dacă uitați să luați Akeega

Dacă uitați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon, luați doza obișnuită imediat ce vă amintiți în aceeași zi.

- Dacă uitați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon mai mult de o zi - discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să luați Akeega

Nu încetați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Încetați să mai luați Akeega și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Vânătași sau sângerări care durează mai mult decât de obicei atunci când vă răniți - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie).
- Dificultăți la respirație, stare de oboseală accentuată, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie).
- Febră sau infecție - numărul mic de celule albe (neutropenie) vă poate crește riscul de infecție. Semnele pot include febră, frisoane, stare de slăbiciune sau confuzie, tuse, durere sau senzație de arsură la urinare. Unele infecții pot fi grave și pot duce la deces.

- Slăbiciune musculară, zvâcniri musculare sau bătaii puternice ale inimii (palpitații). Acestea pot fi semne ale unui nivel scăzut de potasiu în sânge (hipopotasemie).
- Nivel ridicat al enzimei „fosfatază alcalină“ în sânge.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată) - neraportate în legătură cu utilizarea de Akeega, dar raportate în asociere cu utilizarea de niraparib sau abirateronă acetat (componente ale Akeega)

- Reacție alergică (inclusiv reacție alergică severă care poate pune viața în pericol). Semnele includ: erupție e pe piele, în relief, asociată cu mâncărime (urticarie) și umflare - uneori la nivelul feței sau al gurii (angioedem), care pot cauza dificultăți la respirație și leșin sau pierdere a conștienței.
- Creștere bruscă a tensiunii arteriale, care poate fi o urgență medicală ce poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.

Alte reacții adverse

Dacă manifestați orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot fi:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție a tractului urinar
- număr scăzut de globule albe din sânge (leucopenie), evidențiat la analizele de sânge
- număr scăzut al unui tip de celule albe (limfopenie), evidențiat la analizele de sânge
- tensiune arterială mare
- poftă de mâncare scăzută
- probleme de somn (insomnie)
- senzație de amețală
- respirație superficială, scurtată
- durere de stomac
- constipație
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- durere de spate
- durere articulară
- stare de oboseală accentuată
- senzație de slăbiciune
- nivel ridicat de zahăr în sânge
- scădere în greutate
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor
- nivel crescut de creatinină în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- pneumonie
- infecție a plămânilor (bronșită)
- infecție în nas și gât (rinofaringită)
- nivel ridicat al unui un tip de grăsime (hipertrigliceridemie) în sânge
- depresie
- anxietate
- durere de cap
- bătaii rapide ale inimii
- bătaii rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- bătaii neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- insuficiență cardiacă, cauzând dificultate la respirație și umflare a picioarelor
- infarct miocardic
- senzație de disconfort în piept, adesea cauzată de activitate fizică
- tuse
- cheag de sânge în plămâni, cauzând durere în piept și dificultate la respirație

- inflamație a plămânilor
- indigestie
- diaree
- balonare
- afte în interiorul gurii
- gură uscată
- insuficiență hepatică
- erupții pe piele
- dureri musculare
- sânge în urină
- nivel crescut al enzimei „aspartat aminotransferază” în sânge
- nivel crescut al enzimei „alanin aminotransferază” în sânge
- fracturi osoase

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- infecție severă (septicemie) care se răspândește din tractul urinar în tot corpul
- inflamare a ochiului (conjunctivită)
- stare de confuzie
- modificare a simțului gustativ
- traseu ECG (electrocardiogramă) anormal, care poate fi un semn de probleme ale inimii
- sângerări nazale
- inflamare a mucoaselor protectoare din cavitățile organismului, cum ar fi cele de la nivelul nasului, gurii sau sistemului digestiv
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui
- nivel crescut de „gamma-glutamyltransferază” în sânge

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată) - neraportate în legătură cu utilizarea de Akeega, dar raportate în asociere cu utilizarea de niraparib sau abirateronă acetat (componente ale Akeega)

- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge (pancitopenie)
- afecțiune a creierului cu simptome care includ convulsii (crize convulsive), durere de cap, confuzie și modificări ale vederii (sindromul de encefalopatie posterior reversibilă sau SEPR), care este o urgență medicală ce ar putea conduce la afectarea organelor sau poate pune viața în pericol
- probleme ale glandelor suprarenale (legate de problemele cu sarea și apa) care constau în producere prea scăzută de hormon, ceea ce poate provoca probleme precum slăbiciune, oboseală, pierdere a pozei de mâncare, greață, deshidratare și modificări ale pielii
- dificultăți de gândire, memorare a informațiilor sau rezolvare a problemelor (afectare cognitivă)
- plămâni inflamați din cauza unei reacții alergice (alveolită alergică)
- reacție alergică
- boală a mușchilor (miopatie), care poate cauza slăbiciune musculară, rigiditate musculară sau spasme musculare
- distrugere a țesutului muscular (rabdmioliză), care poate cauza durere sau crampe musculare, oboseală sau urină închisă la culoare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Akeega

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj (folia blisterului, interiorul ambalajului tip portofel, exteriorul ambalajului tip portofel și cutie) după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Akeega

- Substanțele active sunt niraparib și abirateronă acetat. Fiecare comprimat filmat conține niraparib 50 mg și abirateronă acetat 500 mg.
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă, hipromeloză, monohidrat de lactoză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu. Filmul comprimatului conține oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), laurilsulfat de sodiu, glicerol monocaprilocat, alcool polivinilic, talc și dioxid de titan (E171) (vezi pct. 2, Akeega conține lactoză și sodiu).

Cum arată Akeega și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Akeega sunt comprimate ovale, de culoare portocaliu gălbui până la brun gălbui, marcate cu „N 50 A” pe una dintre fețe.

Fiecare ambalaj cu tratament pentru 28 de zile conține 56 comprimate filmate, în 2 ambalaje de carton de tip portofel, a câte 28 comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate niraparib/abirateronă acetat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Akeega și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akeega
3. Cum să luați Akeega
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Akeega
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Akeega și pentru ce se utilizează

Akeega este un medicament care conține două substanțe active: niraparib și abirateronă acetat și are două căi de acțiune diferite.

Akeega este utilizat pentru a trata bărbații adulți cu cancer de prostată care prezintă modificări ale anumitor gene și al căror cancer de prostată s-a răspândit în alte părți ale corpului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical cu rol de scădere a testosteronului (denumit și cancer de prostată metastazat rezistent la castrare).

Niraparib este un tip de medicament folosit în tratarea cancerului, numit inhibitor al PARP. Inhibitorii PARP blochează o enzimă numită poli [adenozină difosfat riboză] polimerază (PARP). Enzima PARP ajută celulele în repararea ADN-ului deteriorat. Când PARP este blocat, celulele canceroase nu își pot repara ADN-ul ceea ce determină moartea celulelor tumorale, ajutând astfel la controlul cancerului.

Abiraterona oprește fabricarea testosteronului de către organism; acest lucru poate încetini dezvoltarea cancerului de prostată.

Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va prescrie și un alt medicament numit prednison sau prednisolon. Acest lucru va reduce posibilitatea de a avea tensiune arterială mare, de a reține apă în organism (retenție de lichide) sau de a prezenta concentrații scăzute ale unui element chimic din sânge, cunoscut sub numele de potasiu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akeega

Nu luați Akeega dacă:

- sunteți alergic la niraparib sau la abirateronă acetat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament - enumerate la pct. 6.
- sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă.
- aveți afecțiuni severe ale ficatului.

- în asociere cu Ra-223 (care este utilizat pentru a trata cancerul de prostată), din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi osoase sau deces.

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați sau în timp ce luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți:

- număr scăzut de celule în sânge. Semnele și simptomele pe care trebuie să le urmăriți includ oboseală, febră sau infecție și vânătăi sau sângerări anormale. Akeega poate scădea numărul celulelor din sânge. Medicul vă va face analize de sânge periodic pe toată durata tratamentului.
- tensiune arterială mare sau insuficiență cardiacă sau concentrație scăzută de potasiu în sânge (concentrația scăzută de potasiu în sânge poate crește riscul de probleme ale ritmului bătăilor inimii), ați avut alte afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, aveți bătăi neregulate sau rapide ale inimii, dificultăți la respirație, ați luat în greutate rapid sau vi se umflă tălpile, gleznelor sau picioarele. Medicul vă va măsura tensiunea arterială periodic pe toată durata tratamentului.
- dureri de cap, modificări de vedere, confuzie sau convulsii. Acestea pot fi semne ale unei reacții adverse neurologice rare numite sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR), care a fost asociat cu tratamentul cu niraparib, o componentă activă a Akeega.
- febră cu valori crescute, oboseală și alte semne și simptome de infecție gravă.
- cheaguri de sânge în plămâni sau picioare, în prezent sau în antecedente.
- probleme ale ficatului.
- valori mari ale zahărului în sânge.
- slăbiciune musculară și/sau durere musculară.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Dacă pe durata tratamentului cu Akeega aveți un număr anormal de celule din sânge o perioadă lungă de timp, acesta poate fi un semn de probleme mai grave cu măduva osoasă, cum ar fi sindromul mielodisplazic (MDS) sau leucemia mieloidă acută (LMA). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze măduva osoasă pentru a verifica aceste probleme.

Înainte de a lua Akeega, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul și despre:

- efectul pe care Akeega îl poate avea asupra oaselor.
- administrarea de prednison sau prednisolon (un alt medicament pe care trebuie să îl luați împreună cu Akeega).

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Monitorizarea parametrilor sângelui

Akeega vă poate afecta funcția ficatului dar este posibil să nu remarcăți niciun simptom de afectare a ficatului. De aceea, atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui periodic pentru a observa orice efecte asupra funcției ficatului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Dacă Akeega este înghițit accidental de un copil sau adolescent, duceți imediat la spital copilul sau adolescentul și luați acest ambalaj cu dumneavoastră pentru a-l arăta medicului de la departamentul de urgență.

Akeega împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Akeega poate influența modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența modul de acțiune al Akeega.

Tratamentul cu medicamente care au ca efect oprirea producerii de testosteron de către organism poate crește riscul tulburărilor de ritm al bătailor inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente:

- pentru a trata problemele legate de ritmul bătailor inimii (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol);
- cunoscute pentru creșterea riscului tulburărilor de ritm al bătailor inimii (de exemplu, metadonă, utilizată pentru a ameliora durerea și folosită în dezintoxicare la persoanele cu dependență de droguri; moxifloxacină, un antibiotic; antipsihotice, utilizate în boli psihice grave).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus.

Akeega împreună cu alimente

- Acest medicament nu trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 3, „Cum să luați Akeega”), deoarece această asociere poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Sarcina și alăptarea

Akeega nu trebuie utilizat de femei.

- Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut, dacă este luat de femeile gravide.
- Gravidele sau femeile care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși dacă este nevoie să atingă sau să manipuleze Akeega.

Contracepția la bărbații care utilizează Akeega

- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care ar putea rămâne gravidă, folosiți prezervativul împreună cu o altă metodă contraceptivă eficientă. Utilizați metode contraceptive în timpul tratamentului și timp de 4 luni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări în legătură cu contracepția.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă, folosiți prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Administrarea Akeega vă poate face să vă simțiți slăbit, neatent, obosit sau amețit. Acest fapt poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Fiți prudent atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Akeega conține lactoză și sodiu

- Akeega conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Akeega

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza inițială recomandată este de 200 mg/1000 mg (două comprimate) administrate o dată pe zi.

Cum să luați Akeega

- Luați acest medicament pe cale orală.
- **Nu luați Akeega împreună cu alimente.**

- Luați comprimatele de Akeega ca doză unică o dată pe zi, pe stomacul gol, **cu cel puțin o oră înainte de sau la cel puțin două ore după masă** (vezi pct. 2 „Akeega împreună cu alimente”).
- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă. Nu spargeți, nu zdrobiți sau nu mestecați comprimatele. Acest lucru va asigura faptul că medicamentul acționează cât mai bine posibil.
- Akeega se administrează împreună cu un medicament numit prednison sau prednisolon.
 - Luați prednisonul sau prednisolonul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
 - Cât timp luați Akeega, trebuie să luați prednison sau prednisolon în fiecare zi.
 - Dacă aveți o urgență medicală, poate fi necesară modificarea cantității de prednison sau prednisolon pe care o luați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este necesară modificarea cantității de prednison sau prednisolon pe care o luați. Nu încetați să luați prednison sau prednisolon decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.

De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente în timp ce luați Akeega.

Dacă luați mai mult Akeega decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți un risc crescut de reacții adverse.

Dacă uitați să luați Akeega

Dacă uitați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon, luați doza obișnuită imediat ce vă amintiți în aceeași zi.

- Dacă uitați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon mai mult de o zi – discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să luați Akeega

Nu încetați să luați Akeega sau prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Încetați să mai luați Akeega și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Vânătași sau sângerări care durează mai mult decât de obicei atunci când vă răniți - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie).
- Dificultăți la respirație, stare de oboseală accentuată, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie).
- Febră sau infecție - numărul mic de celule albe (neutropenie) vă poate crește riscul de infecție. Semnele pot include febră, frisoane, stare de slăbiciune sau confuzie, tuse, durere sau senzație de arsură la urinare. Unele infecții pot fi grave și pot duce la deces.
- Slăbiciune musculară, zvâcniri musculare sau bătăi puternice ale inimii (palpitații). Acestea pot fi semne ale unui nivel scăzut de potasiu în sânge (hipopotasemie).

- Nivel ridicat al enzimei „fosfatază alcalină“ în sânge.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată) - neraportate în legătură cu utilizarea de Akeega, dar raportate în asociere cu utilizarea de niraparib sau abirateronă acetat (componente ale Akeega)

- Reacție alergică (inclusiv reacție alergică severă care poate pune viața în pericol). Semnele includ: erupție pe piele, în relief, asociată cu mâncărime (urticarie) și umflare - uneori la nivelul feței sau al gurii (angioedem), care pot cauza dificultăți la respirație și leșin sau pierdere a conștiinței.
- Creștere bruscă a tensiunii arteriale, care poate fi o urgență medicală ce poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.

Alte reacții adverse

Dacă manifestați orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot fi:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecție a tractului urinar
- număr scăzut de globule albe din sânge (leucopenie), evidențiat la analizele de sânge
- număr scăzut al unui tip de celule albe (limfopenie), evidențiat la analizele de sânge
- tensiune arterială mare
- poftă de mâncare scăzută
- probleme de somn (insomnie)
- senzație de amețeală
- respirație superficială, scurtată
- durere de stomac
- constipație
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- durere de spate
- durere articulară
- stare de oboseală accentuată
- senzație de slăbiciune
- nivel ridicat de zahăr în sânge
- scădere în greutate
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor
- nivel crescut de creatinină în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- pneumonie
- infecție a plămânilor (bronșită)
- infecție în nas și gât (rinofaringită)
- nivel ridicat al unui tip de grăsime (hipertrigliceridemie) în sânge
- depresie
- anxietate
- durere de cap
- bătăi rapide ale inimii
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- insuficiență cardiacă, cauzând dificultate la respirație și umflarea picioarelor
- infarct miocardic
- senzație de disconfort în piept, adesea cauzată de activitate fizică
- tuse
- cheag de sânge în plămâni, cauzând durere în piept și dificultate la respirație
- inflamație a plămânilor
- indigestie

- diaree
- balonare
- afte în interiorul gurii
- gură uscată
- insuficiență hepatică
- erupții pe piele
- dureri musculare
- sânge în urină
- nivel crescut al enzimei „aspartat aminotransferază” în sânge
- nivel crescut al enzimei „alanin aminotransferază” în sânge
- fracturi osoase

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- infecție severă (septicemie) care se răspândește din tractul urinar în tot corpul
- inflamarea ochiului (conjunctivită)
- stare de confuzie
- modificarea simțului gustativ
- traseu ECG (electrocardiogramă) anormal, care poate fi semn de probleme ale inimii
- sângerări nazale
- inflamarea mucoaselor protectoare din cavitățile organismului, cum ar fi cele de la nivelul nasului, gurii sau sistemului digestiv
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui
- nivel crescut de „gamma-glutamilttransferază” în sânge

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată) - neraportate în legătură cu utilizarea de Akeega, dar raportate în asociere cu utilizarea de niraparib sau abirateronă acetat (componente ale Akeega)

- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge (pancitopenie)
- afecțiune a creierului cu simptome care includ convulsii (crize convulsive), durere de cap, confuzie și modificări ale vederii (sindromul de encefalopatie posterior reversibilă sau SEPR), care este o urgență medicală ce ar putea conduce la afectarea organelor sau poate pune viața în pericol
- probleme ale glandelor suprarenale (legate de problemele cu sarea și apa) care constau în producere prea scăzută de hormon, ceea ce poate provoca probleme precum slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, greață, deshidratare și modificări ale pielii
- dificultăți de gândire, memorare a informațiilor sau rezolvare a problemelor (afectare cognitivă)
- plămâni inflamați din cauza unei reacții alergice (alveolită alergică)
- reacție alergică
- boală a mușchilor (miopatie), care poate cauza slăbiciune musculară, rigiditate musculară sau spasme musculare
- distrugerea țesutului muscular (rabdomioliză), care poate cauza durere sau crampe musculare, oboseală sau urină închisă la culoare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Akeega

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj (folia blisterului, interiorul ambalajului tip portofel, exteriorul ambalajului tip portofel și cutie) după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Akeega

- Substanțele active sunt niraparib și abirateronă acetat. Fiecare comprimat filmat conține niraparib 100 mg și abirateronă acetat 500 mg.
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă, hipromeloză, monohidrat de lactoză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu. Filmul comprimatului conține oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), laurilsulfat de sodiu, glicerol monocaprilocat, alcool polivinilic, talc și dioxid de titan (E171) (vezi pct. 2, Akeega conține lactoză și sodiu)

Cum arată Akeega și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Akeega sunt comprimate ovale, de culoare portocalie, marcate cu „N100 A” pe una dintre fețe.

Fiecare ambalaj cu tratament pentru 28 de zile conține 56 comprimate filmate, în 2 ambalaje de carton de tip portofel, a câte 28 comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.