

PŘÍLOHA I
SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety
Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát niraparib-tosilátu, odpovídající 50 mg niraparibu, a 500 mg abirateron-acetátu, odpovídající 446 mg abirateronu.

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát niraparib-tosilátu, odpovídající 100 mg niraparibu, a 500 mg abirateron-acetátu, odpovídající 446 mg abirateronu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 241 mg laktózy (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety

Žlutavě oranžové až žlutavě hnědé, oválné potahované tablety (22 mm x 11 mm), s vyraženým „N 50 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Oranžové, oválné potahované tablety (22 mm x 11 mm), s vyraženým „N 100 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Akeega je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím, kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer) a mutacemi genu BRCA 1/2 (zárodečné a/nebo somatické), u kterých není klinicky indikována chemoterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba niraparibem a abirateron-acetátem spolu s prednisonem nebo prednisolonem má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty.

Před zahájením léčby přípravkem Akeega je nutno pomocí validované testovací metody stanovit pozitivní stav BRCA (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku Akeega je 200 mg/1 000 mg (dvě tablety obsahující 100 mg niraparibu/500 mg abirateron-acetátu) jako jedna denní dávka podávaná každý den v přibližně stejnou dobu (viz „Způsob podání“ níže). Ke snížení dávky je k dispozici tableta 50 mg/500 mg.

U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, musí během léčby pokračovat farmakologická kastrace pomocí analoga hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH).

Dávkování prednisonu nebo prednisolonu

Přípravek Akeega se užívá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Délka léčby

Pacienti mají být léčeni až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud je vynechána dávka přípravku Akeega, prednisonu nebo prednisolonu, je třeba ji užít co nejdříve ve stejný den, přičemž následující den se pokračuje dle normálního schématu. K nahrazení vynechané dávky se nesmějí užívat další tablety.

Úpravy dávky při nežádoucích účincích

Nehematologické nežádoucí účinky

U pacientů, u kterých se vyvinou nehematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 , se má léčba přerušit a zavést vhodná léčba (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Akeega se nemá obnovit, dokud se příznaky toxicity neupraví na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Hematologické nežádoucí účinky

U pacientů, u kterých se vyvine hematologická toxicita stupně ≥ 3 nebo netolerovatelná hematologická toxicita, se má podávání přípravku Akeega spíše přerušit, než úplně ukončit a má se zvážít podpůrná léčba. Přípravek Akeega se má vysadit trvale, pokud se hematologická toxicita během 28 dní přerušení léčby nevrátí na přijatelnou úroveň.

Doporučení ohledně úpravy dávky při trombocytopenii a neutropenii jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky při trombocytopenii a neutropenii

Stupeň 1	Beze změny, zvažte sledování jednou za týden.
Stupeň 2	Sledování nejméně jednou za týden a zvažte vysazení přípravku Akeega do zotavení na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty. ¹ Při opětovném nasazení přípravku Akeega se doporučuje sledování jednou za týden po dobu 28 dní od opětovné zahajovací dávky.
Stupeň ≥ 3	<p>Přípravek Akeega vysadte a pacienta sledujte nejméně jednou týdně, dokud se počty trombocytů a neutrofilů nevrátí na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.¹ Poté přípravek Akeega znovu nasadte nebo, pokud je to opodstatněné, použijte dvě tablety o nižší síle (50 mg/500 mg).</p> <p>Po dobu 28 dní po opětovném zahájení podávání se doporučuje sledovat krevní obraz jednou za týden nebo podávat dávky o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg). Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater.</p>
Druhý výskyt stupně ≥ 3	<p>Přípravek Akeega vysadte a pacienta sledujte nejméně jednou týdně, dokud se počty trombocytů a/nebo neutrofilů nevrátí na stupeň 1. Další léčba se má znovu zahájit dvěma tabletami o nižší síle (50 mg/500 mg).</p> <p>Po dobu 28 dní po obnovení léčby přípravkem Akeega o nižší síle se doporučuje sledování jednou za týden. Při nasazování dávky o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg) nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater.</p> <p>Pokud již pacient užívá tablety přípravku Akeega o nižší síle (50 mg/500 mg), zvažte ukončení léčby.</p>

Třetí výskyt stupně ≥ 3	Léčbu trvale ukončete.
------------------------------	------------------------

¹ V době přerušení léčby přípravkem Akeega může lékař zvážit podávání abirateron-acetátu a prednisonu nebo prednisolonu a může je podávat k udržení denní dávky abirateron-acetátu (viz Souhrn údajů o přípravku s obsahem abirateron-acetátu).

Další podávání přípravku Akeega lze obnovit, pouze pokud se toxicita v důsledku trombocytopenie a neutropenie zlepšila na stupeň 1 nebo se obnoví výchozí stav. Léčbu lze obnovit přípravkem Akeega o nižší síle 50 mg/500 mg (2 tablety). Nejčastější nežádoucí účinky viz bod 4.8.

Při anemii stupně ≥ 3 se přípravek Akeega má vysadit a má se poskytnout podpůrná léčba, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤ 2 . Pokud anemie přetrvává, má se na základě klinického posouzení zvážit snížení dávky (dvě tablety 50 mg/500 mg). Doporučené úpravy dávky při anemii jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při anemii

Stupeň 1	Beze změny, zvažte sledování jednou za týden.
Stupeň 2	Po dobu 28 dní sledování nejméně jednou za týden, pokud výchozí anemie byla stupně ≤ 1 .
Stupeň ≥ 3	Do zotavení na stupeň ≤ 2 přípravek Akeega vysadte ¹ a poskytněte podpůrnou léčbu se sledováním nejméně jednou za týden. Pokud anemie přetrvává, na základě klinického posouzení se má zvážit snížení dávky [dvě tablety o nižší síle (50 mg/500 mg)]. Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater.
Druhý výskyt stupně ≥ 3	Přípravek Akeega vysadte, poskytněte podpůrnou léčbu a sledujte nejméně jednou za týden, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤ 2 . Další léčba se má opětovně zahájit dvěma tabletami o nižší síle (50 mg/500 mg) . Po dobu 28 dní po obnovení léčby přípravkem Akeega o nižší síle se doporučuje sledování jednou za týden. Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater. Pokud již pacient tablety přípravku Akeega o nižší síle (50 mg/500 mg) užíval, zvažte ukončení léčby.
Třetí výskyt stupně ≥ 3	Na základě klinického posouzení zvažte ukončení léčby přípravkem Akeega.

¹ V době přerušení léčby přípravkem Akeega může lékař zvážit podávání abirateron-acetátu a prednisonu nebo prednisolonu a může je podávat k udržení denní dávky abirateron-acetátu (viz Souhrn údajů o přípravku s obsahem abirateron-acetátu).

Hepatotoxicita

U pacientů, u kterých dojde k rozvoji hepatotoxicity stupně ≥ 3 (zvýšení alaninaminotransferázy [ALT] nebo zvýšení aspartátaminotransferázy [AST] nad pětinašobek horní hranice normálu [ULN]), je třeba léčbu přípravkem Akeega přerušit a pečlivě sledovat jaterní funkce (viz bod 4.4).

K obnovení léčby může dojít pouze poté, co se hodnoty jaterních testů pacienta vrátí na výchozí hodnoty, a to při snížené dávce jedna tableta přípravku Akeega o obvyklé síle (odpovídající 100 mg niraparibu/500 mg abirateron-acetátu). U pacientů, kteří jsou opětovně léčeni, se mají sledovat hladiny sérových aminotransferáz nejméně každé dva týdny po dobu tří měsíců, a poté každý měsíc. Pokud se hepatotoxicita při snížené dávce 100 mg/500 mg denně (1 tableta) objeví znovu, má se léčba přípravkem Akeega ukončit.

Pokud se u pacienta během léčby přípravkem Akeega vyvine závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobek ULN), musí se léčba trvale ukončit.

Přípravek Akeega vysaďte trvale u pacientů, u kterých dojde současně ke zvýšení ALT na více než 3násobek ULN a celkového bilirubinu na více než 2násobek ULN, a to za nepřítomnosti obstrukce žlučových cest nebo jiných příčin odpovědných za současné zvýšení (viz bod 4.4).

Doporučené sledování

Kompletní vyšetření krevního obrazu se má provést před zahájením léčby, jednou týdně pod dobu prvního měsíce, jednou za dva týdny po dobu dalších dvou měsíců, jednou měsíčně během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu zbývajících léčby, aby se sledovaly klinicky významné změny kteréhokoli z hematologických parametrů (viz bod 4.4).

Sérové aminotransferázy a celkový bilirubin se mají měřit před zahájením léčby, jednou za dva týdny po dobu prvních tří měsíců léčby a následně jednou měsíčně během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby. Při nasazování dávky o nižší síle (dvě tablety) po přerušení podávání se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování. Sérový draslík se má sledovat jednou měsíčně po dobu prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby (viz bod 4.4).

Krevní tlak se má sledovat každý týden po dobu prvních dvou měsíců, každý měsíc během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby.

U pacientů se stávající hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se hypokalemie vyvine během léčby přípravkem Akeega, zvažte udržování hladiny draslíku $\geq 4,0$ mM.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se stávající lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) není nutná úprava dávky. O klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek přípravku Akeega, pokud se podává pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C), nejsou žádné údaje. Není možné předvídat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, u kterých by přínos jednoznačně převážil nad možným rizikem, je třeba používání přípravku Akeega pečlivě posoudit (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je přípravek Akeega kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, i když u středně těžké poruchy funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky kvůli možnému zvýšení expozice niraparibu. O používání přípravku Akeega u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin podstupujících hemodialýzu nejsou k dispozici žádné údaje. Přípravek Akeega se může používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pouze tehdy, pokud přínos převáží nad potenciálním rizikem a u pacientů se mají pečlivě sledovat renální funkce a nežádoucí účinky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatriká populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Akeega u pediatriké populace.

Způsob podání

Přípravek Akeega je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně. Přípravek Akeega se má užívat nalačno, nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (viz bod 5.2). K optimální absorpci se tablety přípravku Akeega musí polykat celé a zapíjet vodou, nesmějí se lámat, drtit ani žvýkat.

Opatření, která je třeba učinit před zacházením s přípravkem nebo před jeho podáním
Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku musí při zacházení s tabletami používat rukavice (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Těžká porucha funkce jater [Child-Pughova třída C (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].

Přípravek Akeega plus prednison nebo prednisolon je kontraindikován v kombinaci s léčbou 223-Ra.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologické nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Akeega byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anemie a neutropenie) (viz bod 4.2).

Ke sledování klinicky významných změn jakéhokoli hematologického parametru v průběhu léčby se doporučuje stanovovat kompletní krevní obraz každý týden během prvního měsíce léčby, každé dva týdny během dalších dvou měsíců a následně každý měsíc během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu zbývajících léčby (viz bod 4.2).

Na základě individuálních laboratorních hodnot může být ve druhém měsíci potřebné sledování každý týden.

Pokud se u pacienta vyvine závažná přetrvávající hematologická toxicita, včetně pancytopenie, která se během 28 dní po vysazení neupraví, musí se léčba přípravkem Akeega ukončit.

Kvůli riziku trombocytopenie se u pacientů užívajících přípravek Akeega musí jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují počty trombocytů, používat s opatrností (viz bod 4.8).

Při nasazování dávky o nižší síle (dvě tablety) po přerušení podávání z důvodu hematologických nežádoucích účinků se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování (viz bod 4.2)

Hypertenze

Přípravek Akeega může vyvolat hypertenzi, přičemž stávající hypertenze se před zahájením léčby přípravkem Akeega musí odpovídajícím způsobem léčit. Krevní tlak je během léčby přípravkem Akeega nutno dva měsíce sledovat nejméně jednou týdně, pak první rok každý měsíc a poté každý druhý měsíc.

Hypokalemie, retence tekutin a kardiovaskulární nežádoucí účinky způsobené vzestupem mineralokortikoidů

Přípravek Akeega může vyvolat hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) v důsledku zvýšených hladin mineralokortikoidů vyplývajících z inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Současné podávání kortikosteroidu potlačuje stimulaci adrenokortikotropním hormonem (ACTH), což vede ke snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Při léčbě pacientů, jejichž základní nemoci mohou být zhoršeny hypokalemií (např. pacienti užívající srdeční glykosidy) nebo retencí tekutin (např. pacienti se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, nedávným infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin), je nutná opatrnost. U pacientů s hypokalemií související s léčbou přípravkem Akeega bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Hypokalemie a retence tekutin se mají korigovat a kontrolovat.

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. se srdečním selháním nebo se srdečními příhodami, jako je ischemická choroba srdeční, v anamnéze) se má léčit srdeční selhání a optimalizovat srdeční funkce. Retence tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní edém) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání se mají sledovat každé dva týdny po dobu tří měsíců, pak každý měsíc a abnormality se mají korigovat. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze se přípravek Akeega má používat s opatrností.

U pacientů léčených přípravkem Akeega se má optimalizovat léčba srdečních rizikových faktorů (včetně hypertenze, dyslipidemie a diabetu) a u těchto pacientů se mají sledovat známky a příznaky srdečního onemocnění.

Abirateron-acetát, složka přípravku Akeega, zvyšuje hladiny mineralokortikoidů a přináší riziko kardiovaskulárních příhod. Nadbytek mineralokortikoidů může vyvolat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Expozice předchozí androgen deprivační terapii (ADT) a vyšší věk jsou dalšími riziky kardiovaskulární morbidity a mortality. Studie MAGNITUDE vyloučila pacienty s klinicky významným onemocněním srdce, doloženým infarktem myokardu, arteriálními a žilními trombotickými příhodami v posledních šesti měsících, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo srdečním selháním NYHA třídy II až IV nebo naměřenou srdeční ejekční frakcí < 50 %. Pacienti se srdečním selháním v anamnéze mají být klinicky optimalizováni a musí být zavedena příslušná léčba příznaků. Pokud dojde ke klinicky významnému poklesu srdečních funkcí, má se zvážit vysazení přípravku Akeega.

Infekce

Ve studii MAGNITUDE se u pacientů léčených přípravkem Akeega častěji vyskytovaly závažné infekce s fatálními následky, včetně infekcí COVID-19. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce. Závažné infekce se mohou objevit při absenci neutropenie a/nebo leukopenie.

Plicní embolie (PE)

Ve studii MAGNITUDE byly u pacientů léčených přípravkem Akeega hlášeny případy PE s vyšší četností v porovnání s kontrolou. U pacientů s PE nebo žilní trombózou v předchozí anamnéze může být vyšší riziko dalšího výskytu. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na klinické známky a příznaky PE. Pokud se klinické známky PE objeví, mají být pacienti ihned vyšetřeni a má následovat příslušná léčba.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)

PRES je vzácná, reverzibilní neurologická porucha, která se může prezentovat rychle se rozvíjejícími příznaky, včetně epileptických záchvatů, bolestí hlavy, změněným duševním stavem, poruchami vidění nebo kortikální slepotou se související hypertenzí nebo bez ní. Potvrzení diagnózy PRES vyžaduje vyšetření mozku zobrazovací metodou, nejlépe magnetickou rezonancí (MRI).

Byly hlášeny případy PRES u pacientek léčených 300 mg niraparibu (složka přípravku Akeega) v monoterapii u populace s rakovinou ovarií. Ve studii MAGNITUDE nebyly u populace pacientů s karcinomem prostaty léčené 200 mg niraparibu žádné případy PRES hlášeny.

V případě výskytu PRES se má léčba přípravkem Akeega trvale ukončit a zahájit příslušná léčba.

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

Hepatotoxicita byla shledána důležitým identifikovaným rizikem abirateron-acetátu, což je složka přípravku Akeega. Mechanismus hepatotoxicity abirateron-acetátu není plně rozpoznán. Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (klasifikace NCI) a pacienti s Child-Pugh třídy B a C byly ze studií kombinovaného přípravku Akeega vyloučeni.

Ve studii MAGNITUDE a všech klinických studiích s kombinací bylo riziko hepatotoxicity potlačeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami testů jaterních funkcí (sérový celkový bilirubin > 1,5 × ULN nebo přímý bilirubin > 1 × ULN a AST nebo ALT > 3 × ULN).

V klinických studiích se objevilo výrazné zvýšení jaterních enzymů, což vedlo k přerušení léčby nebo jejímu úplnému vysazení, i když k těmto jevům docházelo s četností méně časté (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno změřit hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu, a ty během prvních tří měsíců léčby měřit každé dva týdny, následně každý měsíc. Při nasazování dávky o nižší síle (dvě tablety) po přerušení se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování. Pokud se objeví klinické příznaky nebo známky ukazující na hepatotoxicitu, musí se sérové aminotransferázy změřit ihned. Rozvoj zvýšených aminotransferáz u pacientů léčených přípravkem Akeega se má řešit bezodkladně přerušením léčby. Pokud ALT nebo AST kdykoli stoupne nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přípravkem Akeega přerušit a pečlivě sledovat jaterní funkce. K obnovení léčby může dojít pouze poté, co se testy jaterních funkcí vrátí na pacientovu výchozí úroveň a při snížené dávce (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenými ALT nebo AST na $>20 \times$ ULN se léčba musí trvale ukončit. Léčba se musí trvale ukončit u pacientů, u kterých se vyvine souběžné zvýšení ALT na $>3 \times$ ULN a celkového bilirubinu na $>2 \times$ ULN za nepřítomnosti obstrukce žlučových cest nebo jiných příčin odpovědných za souběžné zvýšení.

Pokud se u pacientů kdykoli během léčby vyvine závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobek ULN), musí se léčba přípravkem Akeega trvale ukončit.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; nejsou tedy k dispozici žádné údaje podporující používání přípravku Akeega u této populace.

Bylo prokázáno, že středně těžká porucha funkce jater (Child-Pughova třída B nebo jakýkoli výskyt AST a celkový bilirubin $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN) zvyšuje systémovou expozici abirateronu a niraparibu (viz bod 5.2). O klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek přípravku Akeega při podávání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, u kterých by přínos jednoznačně převážil nad možným rizikem, je třeba používání přípravku Akeega pečlivě posoudit (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Akeega se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Hypoglykemie

Při podávání abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) plus prednison nebo prednisolon pacientům se stávajícím diabetem léčeným pioglitazonem nebo repaglinidem (metabolizovány prostřednictvím CYP2C8) byly hlášeny případy hypoglykemie (viz bod 4.5). Proto je nutno u pacientů s diabetem sledovat krevní cukr.

Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukemie (MDS/AML)

Ve studiích karcinomu vaječníků byl u pacientek léčených 300 mg niraparibu (složka přípravku Akeega) hlášen MDS/AML, včetně fatálních případů.

U pacientek léčených 200 mg niraparibu a 1 000 mg abirateron-acetátu plus prednison nebo prednisolon žádné případy MDS/AML hlášeny nebyly.

Při podezření na MDS/AML nebo při dlouhotrvajících hematologických toxicitách, které se po přerušení léčby nebo snížení dávky neupraví, musí být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření. Pokud se MDS a/nebo AML potvrdí, léčba přípravkem Akeega se má trvale ukončit a pacient se má adekvátně léčit.

Vysazování kortikosteroidu a řešení stresových situací

Pokud se u pacientů vysazuje prednison nebo prednisolon, doporučuje se opatrnost a sledování s ohledem na adrenokortikální nedostatečnost. Pokud se přípravek Akeega po vysazení kortikosteroidů podává dál, musí být pacienti sledováni s ohledem na příznaky nadbytku mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů léčených prednisonem nebo prednisolonem, kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být před stresovou situací, během ní a po ní indikováno zvýšení dávky kortikosteroidů.

Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může objevit snížení kostní denzity. Podávání abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) v kombinaci s glukokortikoidem může tento účinek zesílit.

Zvýšené fraktury a mortalita při kombinaci s radium (223-Ra) dichloridem

Léčba přípravkem Akeega spolu s prednisonem nebo prednisolonem v kombinaci s léčbou pomocí 223-Ra je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů s karcinomem prostaty, jak bylo pozorováno v klinických studiích abirateron-acetátu, složkou přípravku Akeega.

Doporučuje se, aby následná léčba pomocí 223-Ra nebyla zahajována nejméně pět dní po posledním podání přípravku Akeega v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.

Hyperglykemie

Používání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykemii, proto se u pacientů s diabetem musí monitorovat hladiny krevního cukru.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených přípravkem Akeega byly pozorovány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Ve studiích abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) v monoterapii se většina případů vyvinula během prvních šesti měsíců léčby a po vysazení abirateron-acetát došlo k zotavení. U pacientů současně léčených léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Během léčby je nutno se vyhnout silným induktorům CYP3A4, ledaže by neexistovala jiná terapeutická alternativa, a to kvůli riziku snížené expozice abirateronu (viz bod 4.5).

Laktóza a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

S přípravkem Akeega nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící lékové interakce. Interakce, které byly zjištěny ve studiích jednotlivých složek přípravku Akeega (niraparib nebo abirateron-acetát) určují interakce, které se mohou objevit u přípravku Akeega.

Účinky jiných léčivých přípravků na niraparib nebo abirateron-acetát

Induktory a inhibitory CYP3A4

Abirateron je substrátem CYP3A4. V klinické studii u zdravých subjektů předléčených rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC_{∞} abirateronu snížila o 55 %. Během léčby přípravkem Akeega je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]), pokud existuje jiná terapeutická alternativa (viz bod 4.4).

V samostatné klinické studii u zdravých subjektů nemělo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku abirateronu klinicky významný účinek.

Účinky niraparibu nebo abirateron-acetátu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP2D6

Abirateron je inhibitorem CYP2D6. V klinické studii s cílem stanovit účinky abirateron-acetátu plus prednisonu (AAP) na jednu dávku substrátu CYP2D6 dextromethorfanu byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9krát. AUC₂₄ dextromethorfanu, což je aktivní metabolit dextromethorfanu, se zvýšila přibližně o 33 %. U léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem metabolizovaných prostřednictvím CYP2D6 se má zvážit snížení dávky. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol.

Substráty CYP2C8

Abirateron je inhibitorem CYP2C8. V klinické studii u zdravých subjektů byla AUC pioglitazonu, substrátu CYP2C8, zvýšena o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktivní metabolity pioglitazonu, byly v obou případech sníženy o 10 %, pokud se pioglitazon podával spolu s jednou dávkou 1 000 mg abirateron-acetátu. Kvůli abirateron-acetátové složce se u pacientů mají sledovat příznaky toxicity související se substrátem CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, pokud se používají současně s přípravkem Akeega. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2C8 zahrnují pioglitazon a repaglinid (viz bod 4.4).

Farmakodynamické interakce

Přípravek Akeega s vakcínami nebo imunosupresivy nebyl studován.

Údaje o niraparibu, v kombinaci s cytotoxickými léčivými přípravky, jsou omezené. Pokud se přípravek Akeega používá v kombinaci s živými nebo atenuovanými vakcínami, imunosupresivy nebo jinými cytotoxickými léčivými přípravky, je nutná opatrnost.

Používání s přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT

Jelikož androgen deprivační léčba může prodlužovat interval QT, doporučuje se při podávání přípravku Akeega s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které jsou schopny navodit torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd., opatrnost.

Užívání se spironolaktonem

Spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem Akeega se nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou složky přípravku Akeega nebo jejich metabolity přítomny ve spermatu.

Během léčby přípravkem Akeega a čtyři měsíce po jeho poslední dávce:

- vyžaduje se použití kondomu, pokud má pacient pohlavní styk s těhotnou ženou.
- pokud má pacient pohlavní styk se ženou ve fertilním věku, vyžaduje se použití kondomu spolu s další účinnou antikoncepční metodou.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Přípravek Akeega není určen k používání u žen (viz bod 4.3).

O používání přípravku Akeega u těhotných žen nejsou žádné údaje. Přípravek Akeega má na základě mechanismu účinku obou složek a zjištění ze studií na zvířatech provedených s abirateron-acetátem

potenciál způsobit poškození plodu. S niraparibem nebyly vývojové a reprodukční toxikologické studie na zvířatech provedeny (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Akeega není určen k podávání ženám.

Fertilita

Ohledně fertility nejsou k přípravku Akeega k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech byla samčí fertilita u niraparibu nebo abirateron-acetátu snížena, nicméně tyto účinky byly po ukončení ošetřování reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Akeega má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů, kteří užívají přípravek Akeega se může objevit astenie, únava, závratě nebo obtíže se soustředěním. Pacienti mají být při řízení nebo obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Akeega je založen na údajích z kohorty 1 (n=212) studie MAGNITUDE, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3.

Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů vyskytujícími se u >10 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP byly anemie (50,0 %), hypertenze (33,0 %), zácpa (33,0 %), únava (29,7 %), nauzea (24,5 %), trombocytopenie (23,1 %), dušnost (17,9 %), bolest zad (17,0 %), snížení chuti k jídlu (15,6 %), neutropenie (15,1 %), artralgie (15,1 %), zvracení (14,6 %), hypokalemie (13,7 %), závratě (12,7 %), nespavost (11,3 %), hyperglykemie (11,8 %) a infekce močových cest (10,4 %).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky stupně 3 až 4 byly anemie (30,2 %), hypertenze (15,6 %), trombocytopenie (7,5 %), neutropenie (6,6 %) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (5,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže jsou podle kategorie četnosti uvedeny nežádoucí účinky pozorované v průběhu klinických studií. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	velmi časté	infekce močových cest
	časté	pneumonie, bronchitida, nasofaryngitida
	méně časté	uroseps, konjunktivitida
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie
	časté	lymfopenie
	není známo	pancytopenie ⁷
Poruchy imunitního systému	není známo	hypersenzitivita (včetně anafylaxe) ⁷
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížení chuti k jídlu, hypokalemie
	časté	hypertriglyceridemie
Psychiatrické poruchy	velmi časté	nespavost
	časté	deprese, úzkost
	méně časté	stav zmatenosti, zhoršení kognitivních funkcí ⁸
Poruchy nervového systému	velmi časté	závratě
	časté	bolest hlavy

	méně časté	dysgeuzie
	není známo	syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) ⁷
Srdeční poruchy	časté	tachykardie, palpitace, fibrilace síní, srdeční selhání ¹ , infarkt myokardu
	méně časté	angina pectoris ² , prodloužení intervalu QT
Cévní poruchy	velmi časté	hypertenze
	není známo	hypertenzní krize ⁷
Endokrinní poruchy	není známo	adrenální insuficience ⁹
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	dušnost
	časté	kašel, plicní embolie, pneumonitida
	méně časté	epistaxe
	není známo	alergická alveolitida ⁹
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	zácpa, nauzea, zvracení
	časté	bolest břicha ³ , dyspepsie, průjem, abdominální distenze, stomatitida, sucho v ústech
	méně časté	zánět sliznic
Poruchy jater a žlučových cest	časté	hepatitida ⁴
	méně časté	akutní selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka ⁵
	méně časté	fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	velmi časté	bolest zad, artralgie
	časté	myalgie
	není známo	myopatie ⁹ , rhabdomyolýza ⁹
Poruchy ledvin a močových cest	časté	hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	únava, astenie
	časté	periferní edém
Vyšetření	velmi časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti,
	časté	zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení AST, zvýšení ALT
	méně časté	zvýšení gamaglutamyltransferázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace	velmi časté	fraktury ⁶

¹ Zahrnuje městnavé srdeční selhání, cor pulmonale, dysfunkci levé komory.

² Zahrnuje ischemickou chorobu srdeční, akutní koronární syndrom.

³ Zahrnuje bolest v horní části břicha.

⁴ Zahrnuje akutní hepatitidu, fulminantní hepatitidu, hepatickou cytolýzu, hepatotoxicitu.

⁵ Zahrnuje vyrážku, erytém, dermatitidu, makulopapulózní vyrážku, svědivou vyrážku.

⁶ Zahrnuje osteoporózu a s osteoporózou související fraktury.

⁷ Nebylo pozorováno u přípravku Akeega. Hlášeno po uvedení přípravku na trh s niraparibem v monoterapii.

⁸ Nebylo pozorováno u přípravku Akeega. Hlášeno u niraparibu v monoterapii.

⁹ Nebylo pozorováno u přípravku Akeega. Hlášeno po uvedení přípravku na trh s abirateronem v monoterapii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické toxicity

Hematologické toxicity (anemie, trombocytopenie a neutropenie), včetně laboratorních nálezů, jsou nejčastějšími nežádoucími účinky, které lze přisoudit niraparibu (složka přípravku Akeega). Tyto toxicity se obecně vyskytly během prvních dvou měsíců léčby, přičemž jejich incidence v čase klesala.

Ve studii MAGNITUDE a v dalších studiích přípravku Akeega byly kritérii pro zařazení následující hematologické parametry: absolutní počty neutrofilů (ANC) $\geq 1\,500$ buněk/ μ l; trombocyty

$\geq 100\ 000$ buněk/ μ l a hemoglobin ≥ 9 g/dl. Hematologické nežádoucí účinky byly řešeny laboratorním sledováním a úpravami dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Anemie

Ve studii MAGNITUDE byla nejčastějším nežádoucím účinkem (50,0 %) a nejčastěji pozorovanou příhodou stupně 3 až 4 (30,2 %) anemie. Anemie se objevovala v průběhu terapie časně (medián doby do nástupu byl 59 dní). Ve studii MAGNITUDE k přerušení podávání došlo u 22,6 % a ke snížení dávky u 13,7 % pacientů. Dvacet sedm procent pacientů dostalo nejméně jednu transfuzi související s anemií. Anemie vedla k úplnému vysazení u relativně malého počtu pacientů (2,4 %).

Trombocytopenie

Ve studii MAGNITUDE hlásilo 23,1 % léčených pacientů trombocytopenii, přičemž 7,5 % pacientů mělo trombocytopenii stupně 3 až 4. Medián doby od první dávky do prvního nástupu byl 56 dní. Ve studii MAGNITUDE byla trombocytopenie řešena úpravou podávání (přerušení 10,8 % a snížení u 2,8 %) a transfuzí trombocytů (2,4 %), kde to bylo vhodné (viz bod 4.2). K ukončení léčby došlo u 0,5 % pacientů. Ve studii MAGNITUDE došlo u 1,4 % pacientů k život neohrožující krvácivé příhodě.

Neutropenie

Ve studii MAGNITUDE mělo 15,1 % pacientů neutropenii, přičemž neutropenii stupně 3 až 4 hlásilo 6,6 % pacientů. Medián doby od první dávky do prvního hlášení neutropenie byl 54 dní. Neutropenie vedla k přerušení léčby u 6,6 % pacientů a ke snížení dávky u 1,4 %. V důsledku neutropenie nedošlo k žádnému úplnému vysazení léčby. Ve studii MAGNITUDE mělo 0,9 % pacientů souběžnou infekci.

Hypertenze

Hypertenze je nežádoucí účinek obou složek přípravku Akeega, přičemž pacienti s nekontrolovanou hypertenzí (perzistentní systolický krevní tlak [TK] ≥ 160 mmHg nebo diastolický TK ≥ 100 mmHg) byli ze všech studií s kombinací vyloučeni. Hypertenze byla hlášena u 33 % pacientů, z nichž 15,6 % mělo stupeň ≥ 3 . Medián doby do nástupu hypertenze byl 60,5 dne. Hypertenze byla léčena přidávanými léčivými přípravky.

Pacienti museli mít krevní tlak pod kontrolou před nasazením přípravku Akeega a během léčby musel být krevní tlak sledován (viz bod 4.4).

Srdeční příhody

Ve studii MAGNITUDE byla incidence nežádoucích účinků, vzniklých během léčby, spočívajících v srdeční poruše (všech stupňů) v obou ramenech podobná, s výjimkou kategorie arytmie, kde nežádoucí účinky byly pozorovány u 13,7 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 7,6 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP (viz bod 4.4). Vyšší četnost arytmií byla převážně důsledkem palpitací, tachykardií a síňových arytmií nízkého stupně.

Medián doby do nástupu příhod arytmií byl 105 dní v rameni léčeném niraparibem plus AAP a 262 dní v rameni léčeném placebem plus AAP. Příhody arytmie se upravily u 62 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 63 % subjektů v rameni léčeném placebem plus AAP.

Incidence srdečního selhání, akutního srdečního selhání, chronického srdečního selhání, městnavého srdečního selhání byla 2,4 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP vs 1,9 % v rameni léčeném placebem plus AAP. Medián doby do nástupu nežádoucí příhody zvláštního zájmu srdečního selhání byl 206 dní v rameni léčeném niraparibem plus AAP a 83 dní v rameni léčeném placebem plus AAP. Příhody srdečního selhání se upravily u 20 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 25 % pacientů v rameni léčeném placebem plus APP.

Nežádoucí účinek sdružený pod souhrnným názvem ischemická choroba srdeční (zahrnoval preferované termíny angina pectoris, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris a arteriosklerotická koronární arterie) se objevil u 4,2 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP vs 4,3 % v rameni léčeném placebem plus AAP. Medián doby do nástupu nežádoucí příhody zvláštního zájmu ischemické choroby srdeční byl 538 dní v rameni léčeném niraparibem plus

AAP a 257 dní v rameni léčeném placebem plus AAP dní. Příhody ischemické choroby srdeční se v obou ramenech upravily u 78 % pacientů.

Hepatotoxicita

Celková incidence hepatotoxicity ve studii MAGNITUDE byla v rameni léčeném niraparibem plus AAP (12,7 %) a placebem plus AAP (12,8 %) podobná (viz body 4.2 a 4.4). Většina těchto příhod spočívala ve zvýšení aminotransferázy nízkého stupně. Příhody stupně 3 se objevily u 1,4 % pacientů a příhoda stupně 4 se objevila pouze u jednoho pacienta (0,5 %). Incidence závažných nežádoucích příhod byla rovněž 0,9 %. Medián doby do nástupu hepatotoxicity ve studii MAGNITUDE byl 34 dní. Hepatotoxicita byla řešena přerušением podávání u 0,9 % a snížením dávky u 0,5 % pacientů. Ve studii MAGNITUDE ukončilo léčbu z důvodu hepatotoxicity 0,5 % pacientů.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly s přípravkem Akeega provedeny žádné studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem Akeega neexistuje žádná specifická léčba. Při předávkování musejí lékaři postupovat podle obecných podpůrných opatření a musejí pacienty léčit symptomaticky, včetně sledování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Rovněž se musí vyšetřovat jaterní funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XK

Mechanismus účinku

Přípravek Akeega je kombinací niraparibu, což je inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP), a abirateron-acetátu (což je proléčivo abirateronu), což je inhibitor CYP17 cílící na dvě onkogenní místa u pacientů s mCRPC a mutacemi HRR genu.

Niraparib

Niraparib je inhibitorem enzymů poly(ADP-ribóza)polymeráza (PARP), PARP-1 a PARP-2, které hrají roli v opravě DNA. Studie *in vitro* prokázaly, že niraparibem indukovaná cytotoxicita může zahrnovat inhibici enzymatické aktivity PARP a zvýšenou tvorbu komplexů PARP-DNA, což vede k poškození DNA, apoptóze a buněčné smrti.

Abirateron-acetát

Abirateron-acetát se *in vivo* přeměňuje na abirateron, což je inhibitor syntézy androgenů. Konkrétně, abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován v nádorových tkáních varlat, nadledvin a prostaty a je potřebný k biosyntéze androgenů v těchto nádorových tkáních. CYP17 katalyzuje konverzi pregnenolonu a progesteronu na prekurzory testosteronu, DHEA, respektive androstendionu, a to 17 α -hydroxylací a štěpením vazby C17,20. Inhibice CYP17 rovněž vede ke zvýšené tvorbě mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen senzitivní karcinom prostaty odpovídá na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Androgen deprivační terapie, jako je léčba analogy hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) nebo orchiektomie, snižuje tvorbu androgenů ve varlatech, ale nemá vliv na tvorbu androgenů nadledvinami

nebo v nádoru. Léčba abirateronem snižuje sérový testosteron na nedetekovatelné úrovni (za pomoci komerčních metod stanovení), pokud se podává s analogy LHRH (nebo s orchiektomií).

Farmakodynamické účinky

Abirateron-acetát

Abirateron snižuje sérový testosteron a další androgeny na hladiny, které jsou nižší než hladiny dosahované použitím analogů LHRH samotných nebo orchiektomií. To plyne ze selektivní inhibice enzymu CYP17, který je potřebný k biosyntéze androgenů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prvoliniová léčba pacientů s mCRPC s mutacemi genu BRCA 1/2

Účinnost přípravku Akeega byla stanovena v randomizované, placebem kontrolované multicentrické klinické studii fáze 3 u pacientů s mCRPC, MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

MAGNITUDE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3, která hodnotila léčbu kombinací niraparibu (200 mg) a abirateron-acetátu (1 000 mg) spolu s prednisonem (10 mg) denně versus standardní léčba abirateron-acetátem spolu s prednisonem (AAP). Údaje o účinnosti jsou založeny na kohortě 1, která sestávala ze 423 pacientů s mCRPC a vybranými mutacemi genu HRR, kteří byli randomizováni (1:1) do skupiny, která denně perorálně dostávala buď niraparib plus AAP (n=212) nebo placebo plus AAP (n=211). Léčba pokračovala až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Zařazování byli pacienti s mCRPC, kteří dosud nedostávali systémovou terapii mCRPC, kromě krátkodobé AAP (do 4 měsíců) a probíhající ADT. Vzorky plasmy, krve a/nebo nádorové tkáně byly u všech pacientů testovány validovanými sekvenčními testy nové generace (NGS) s cílem stanovit mutace genu HRR v zárodečných a/nebo somatických buňkách. Do studie bylo zařazeno 225 subjektů s mutací BRCA1/2 (113 dostávalo přípravek Akeega). Do studie bylo zařazeno dalších 198 pacientů s jinými mutacemi než BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 dostávalo přípravek Akeega).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez radiografické progresy (rPFS), které stanovovala zaslepená, nezávislá centrální radiologická (BICR) komise na základě kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (léze v měkkých tkáních) a Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (kostní léze). Doba do symptomatické progresy (TSP), doba do cytotoxické chemoterapie (TCC) a celkové přežití (OS) byly zahrnuty jako sekundární cílový parametr.

V populaci All HRR prokázaly výsledky primární účinnosti s mediánem sledování 18,6 měsíce statisticky významné zlepšení rPFS hodnoceného BICR s poměrem rizik 0,729 (95% interval spolehlivosti: 0,556; 0,956; p=0,0217).

Tabulka 4 shrnuje demografické a výchozí charakteristiky pacientů s BRCA ve studii MAGNITUDE zařazených do kohorty 1. Medián PSA v době diagnózy byl 41,07 ug/l (rozmezí 01-12080). Všichni pacienti měli při vstupu do studie skóre Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 nebo 1. Všichni pacienti, kteří předtím nepodstoupili orchiektomii, pokračovali v základní androgen deprivační terapii analogem GnRH.

Tabulka 4: Souhrn demografických a výchozích charakteristik (BRCA) kohorty 1 ve studii MAGNITUDE

	Celkem n=225 n (%)
Věk (roky)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65-74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Medián	68,0
Rozmezí	43-100

Rasa	
Bělošská	162 (72,0)
Asijská	38 (16,9)
Černošská	3 (1,3)
Neznámá	22 (9,8)
Stratifikační faktory	
Expozice chemoterapii založené na taxanu v minulosti	55 (24,4)
Expozice terapii zaměřené na AR v minulosti	11 (4,9)
Předchozí použití AAP	59 (26,2)
Výchozí charakteristiky nemoci	
Gleasonovo skóre ≥ 8	155 (69,2)
Postižení kostí	192 (85,3)
Viscerální nemoc (játra, plíce, nadledviny, jiné)	48 (21,3)
Stadium metastáz při prvotní diagnóze (M1)	120 (53,3)
Medián doby od prvotní diagnózy do randomizace (roky)	2,26
Medián doby od mCRPC do první dávky (roky)	0,27
Výchozí skóre bolesti BPI-SF (poslední skóre před první dávkou)	114 (50,7)
0	91 (40,4)
1 až 3	20 (8,9)
> 3	

V primární analýze subjektů s BRCA léčených niraparibem plus AAP bylo v porovnání se subjekty s BRCA léčenými placebem plus AAP samotným pozorováno statisticky významné zlepšení rPFS hodnocené BICR. Klíčové výsledky účinnosti u populace BRCA jsou uvedeny v tabulce 5. Obrázek 1 znázorňuje Kaplan-Meierovy křivky rPFS hodnocené BICR u populace BRCA.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u populace BRCA ve studii MAGNITUDE

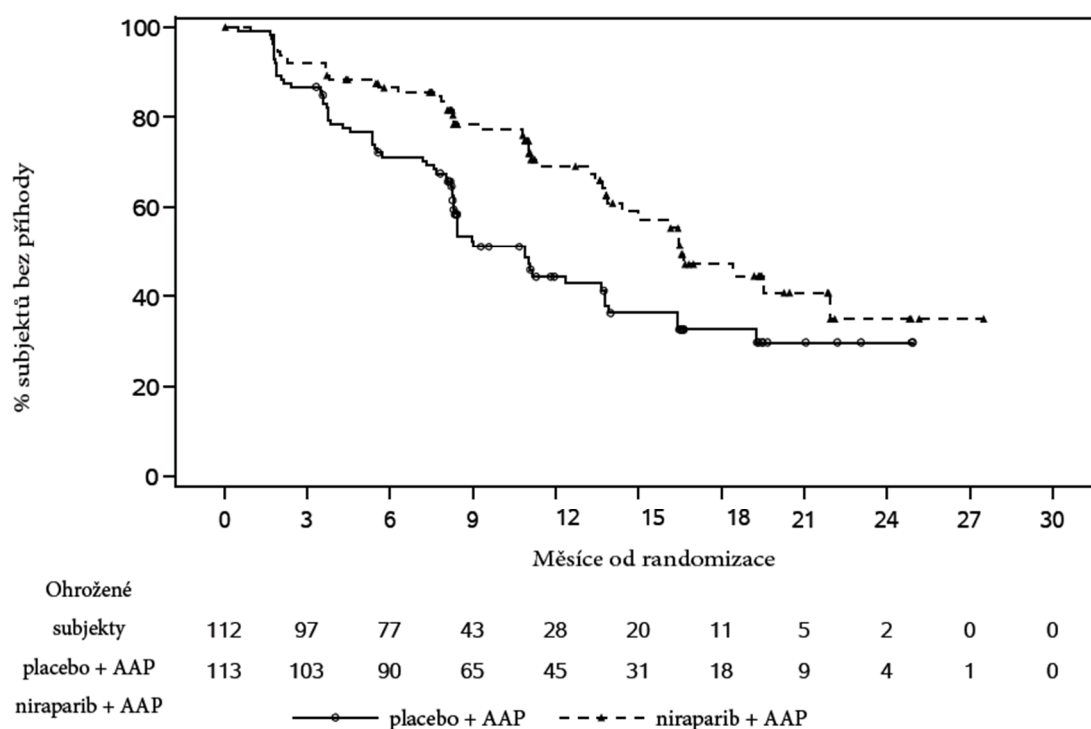
Cílové parametry	Akeega (n=113)	Placebo (n=112)
Přežití bez radiografické progres¹		
Příhoda spočívající v progresi onemocnění nebo úmrtí (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Medián, měsíce (95% interval spolehlivosti)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,533 (0,361; 0,789)	
Hodnota p	0,0014	
Celkové přežití²		
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,881 (0,582; 1,335)	

¹ Primární analýza/Průběžná analýza (datum ukončení sběru údajů: 8. říjen 2021) s mediánem sledování 18,6 měsíce.

² Druhá průběžná analýza (datum ukončení sběru údajů: 17. červen 2022), s mediánem sledování 26,8 měsíce.

NE = nelze odhadnout

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez radiografické progresce hodnoceného BICR v populaci BRCA (MAGNITUDE, primární analýza)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Akeega u všech podskupin pediatrické populace u maligních novotvarů prostaty. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podávání niraparibu a abirateronu nemá žádný vliv na expozice jednotlivých látek. AUC a C_{max} jsou pro niraparib a abirateron srovnatelné, pokud se podávají jako přípravek Akeega v potahované tabletě o základní síle (100 mg/500 mg) nebo jako kombinace jednotlivých složek, pokud se srovnávají s expozicemi při příslušných monoterapiích.

Absorpce

Akeega

U pacientů s mCRPC, ve stavu nalačno a modifikovaném stavu nalačno, bylo při podání více dávek tablet přípravku Akeega maximální plasmatické koncentrace dosaženo během mediánu 3 hodin u niraparibu a mediánu 1,5 hodiny u abirateronu.

Ve studii relativní biologické dostupnosti byla maximální (C_{max}) a celková (AUC_{0-72h}) expozice abirateronu u pacientů s mCRPC (n=67) léčených potahovanými tabletami přípravku Akeega o nižší síle (2 x 50 mg/500 mg) o 33, respektive o 22 % vyšší, pokud se srovnávala s expozicí u pacientů (n=67) užívajících jednotlivé látky zvláště (tobolka se 100 mg niraparibu a 4 x 250mg tablety s abirateron-acetátem) (viz bod 4.2). Variabilita expozice mezi subjekty (% CV) byla 80,4, respektive 72,9 %. Expozice niraparibu byla u potahovaných tablet přípravku Akeega o nižší síle a jednotlivých látek srovnatelná.

Niraparib

Absolutní biologická dostupnost niraparibu je přibližně 73 %. Niraparib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu vyvolávajícího rezistenci rakoviny prsu (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP).

Nicméně v důsledku jeho vysoké permeability a biologické dostupnosti je riziko klinicky relevantních interakcí s léčivými přípravky, které tyto transportéry inhibují, nepravděpodobné.

Abirateron-acetát

Abirateron-acetát se *in vivo* rychle přeměňuje na abirateron (viz bod 5.1).

Podávání abirateron-acetátu s jídlem, ve srovnání s podáním ve stavu nalačno, vedlo k až 10násobnému (AUC) a až 17násobnému (C_{max}) zvýšení průměrných hodnot systémové expozice abirateronu, a to v závislosti na obsahu tuku v jídle. S ohledem na normální variabilitu obsahu a složení jídla má užívání abirateron-acetátu s jídlem potenciál k navození silně proměnlivých expozic. Proto se abirateron-acetát s jídlem užívat nesmí.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem niraparibu 1 117 litrů a abirateronu 25 774 litrů, což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci.

Niraparib

Niraparib byl v lidské plasmě vázán na proteiny středně (83,0 %), zejména na sérový albumin.

Abirateron-acetát

Vazba ^{14}C -abirateronu na plasmatické proteiny v lidské plasmě je 99,8 %.

Biotransformace

Niraparib

Niraparib se metabolizuje primárně karboxylesterázami (CE) za vzniku hlavního inaktivního metabolitu, M1. Ve studii rovnováhy látek byly hlavními cirkulujícími metabolity M1 a M10 (následně vytvořené glukuronidy M1). Potenciál inhibovat CYP3A4 na úrovni střeva nebyl při relevantních koncentracích niraparibu stanoven. Niraparib podávaný jednou týdně při vysokých koncentracích *in vitro* indukuje CYP1A2.

Abirateron-acetát

Po perorálním podání ^{14}C -abirateron-acetátu ve formě tobolek se abirateron-acetát hydrolyzuje karboxylesterázami na abirateron, který následně primárně v játrech podstupuje metabolizaci, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace. Abirateron je substrátem CYP3A4 a sulfotransferázy 2A1 (SULT2A1). Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity. Abirateron je inhibitorem jaterních enzymů metabolizujících léčiva CYP2D6 a CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Akeega

Průměrné hodnoty $t_{1/2}$ niraparibu a abirateronu při podávání v kombinaci byly na základě analýzy populační farmakokinetiky u subjektů s mCRPC přibližně 62, respektive 20 hodin, a zdánlivý CL/F niraparibu byl 16,7 l/h a abirateronu 1 673 l/h.

Niraparib

Niraparib se eliminuje primárně hepatobiliární a renální cestou. Po perorálním podání jedné 300mg dávky [^{14}C]-niraparibu se v průměru 86,2 % (rozmezí 71 až 91 %) dávky během 21 dní zjistilo v moči a stolici. Radioaktivní výtěžek v moči dosáhl 47,5 % (rozmezí 33,4 až 60,2 %) a ve stolici 38,8 % (rozmezí 28,3 až 47,0 %) dávky. V souhrnných vzorcích nasbíraných za šest dní bylo 40,0 % dávky v moči primárně zjištěno jako metabolity a 31,6 % dávky bylo zjištěno ve stolici primárně jako nezměněný niraparib. Metabolit M1 je substrátem Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 a 2.

Abirateron-acetát

Po perorálním podání 1 000 mg ¹⁴C-abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Nejčastější sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

Vliv niraparibu nebo abirateronu na transportéry:

Niraparib slabě inhibuje P-gp s IC₅₀ = 161 μM. Niraparib je inhibitorem BCRP, transportéru organického kationtu 1 (OCT1), MATE-1 a 2 s hodnotami IC₅₀ 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM a ≤ 0,14 μM, v uvedeném pořadí. Bylo prokázáno, že hlavní metabolity abirateronu, abirateron-sulfátu a N-oxid abirateron-sulfátu, inhibují jaterní transportér pro vychytávání polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a v důsledku toho se mohou zvyšovat plazmatické expozice léčivým přípravkům eliminovaným prostřednictvím OATP1B1. K potvrzení interakce založené na transportéru OATP1B1 nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib samotný nebo niraparib/AA v kombinaci, neměla lehká porucha funkce jater (kritéria NCI-ODWG, n=231) vliv na expozici niraparibu.

V klinické studii pacientů s rakovinou, ve které se ke klasifikaci stupně poruchy funkce jater použila kritéria NCI-ODWG, byla AUC_{inf} niraparibu po podání jedné 300 mg dávky u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (n=8) 1,56krát vyšší (90% interval spolehlivosti: 1,06 až 2,30) v porovnání s AUC_{inf} niraparibu u pacientů s normální funkcí jater (n=9).

Farmakokinetika abirateronu byla hodnocena u subjektů se stávající lehkou (n = 8) nebo středně těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, respektive B) a u 8 zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jedné perorální 1 000mg dávce se zvýšila přibližně 1,11krát u subjektů s lehkou a přibližně 3,6krát u subjektů se středně těžkou stávající poruchou funkce jater.

V jiné studii byla farmakokinetika abirateronu hodnocena u subjektů se stávající těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) a u 8 zdravých kontrolních subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se u subjektů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater zvýšila přibližně 7krát a frakce volného léčiva se zvýšila 1,8krát. S používáním přípravku Akeega u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib samotný nebo niraparib/AA v kombinaci, měli pacienti s lehkou (clearance kreatininu 60-90 ml/min, n=337) a středně těžkou (clearance kreatininu 30-60 ml/min, n=114) poruchou funkce ledvin v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin mírně sníženou clearance niraparibu (až o 13 % vyšší expozici při lehké a o 13 až 40 % vyšší expozici při středně těžké poruše funkce ledvin).

Farmakokinetika abirateronu byla porovnáována u pacientů s terminálním onemocněním ledvin se stabilním hemodialyzačním režimem (n=8) s odpovídajícími kontrolními subjekty s normální funkcí ledvin (n=8). Systémová expozice abirateronu po jedné perorální 1 000mg dávce se u subjektů s terminálním onemocněním ledvin na dialýze nezvýšila. S používáním přípravku Akeega u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost, věk a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib nebo abirateron-acetát samotný nebo v kombinaci:

- Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na expozici niraparibu (rozmezí tělesné hmotnosti: 43,3 až 165 kg) a abirateronu (rozmezí tělesné hmotnosti: 56,0 až 135 kg).
- Věk neměl významný vliv na farmakokinetiku niraparibu (věkové rozmezí: 45 až 90 let) a abirateronu (věkové rozmezí: 19 až 85 let).
- Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro závěr o vlivu rasy na farmakokinetiku niraparibu a abirateronu.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie k vyšetření farmakokinetiky přípravku Akeega u pediatrických pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akeega

Neklinické studie přípravku Akeega nebyly provedeny. Neklinické toxikologické údaje jsou založeny na zjištěních z jednotlivých studií s niraparibem a abirateron-acetátem.

Niraparib

In vitro při koncentracích pod hladinami expozice u člověka niraparib inhiboval transportér dopaminu. U myši jedna dávka niraparibu zvyšovala intracelulární hladiny dopaminu a metabolitů v kortexu. V jedné z dvou studií jednorázových dávek u myši byla pozorována snížená lokomotorická aktivita. Klinická relevance těchto zjištění není známa. Ve studiích toxicity opakovaných dávek na potkanech a psech při odhadovaných hladinách expozice v CNS podobných předpokládaným terapeutickým hladinám nebo pod nimi nebyl pozorován žádný účinek na behaviorální a/nebo neurologické parametry.

Jak u potkanů, tak u psů byla při hladinách expozice pod terapeutickými hladinami expozice pozorována snížená spermatogeneze, přičemž během čtyř týdnů po ukončení podávání byla značně reverzibilní.

Niraparib nebyl mutagenní v bakteriálním reverzním mutagenním (Amesově) testu, ale byl klastogenní v *in vitro* stanovení savčích chromozomálních aberací a v *in vivo* mikronukleárním stanovení v kostní dřeni potkanů. Tato klastogenita je konzistentní s genomovou nestabilitou vyplývající z primární farmakologie niraparibu a ukazuje na potenciál ke genotoxicitě u člověka.

Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly s niraparibem provedeny.

Studie karcinogenity nebyly s niraparibem provedeny.

Abirateron-acetát

Ve studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu významně sníženy. Následkem toho bylo pozorováno snížení hmotnosti orgánů a morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů a nadledvin, hypofýzy a prsních žláz. Všechny změny vykazovaly úplnou nebo částečnou reverzibilitu. Změny reprodukčních orgánů a androgen senzitivních orgánů jsou v souladu s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou ustoupily nebo bylo prokázáno, že ustupují, po 4 týdnech rekonvalescence.

Ve studiích fertility jak u samců, tak u samic potkanů, snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo zcela reverzibilní během čtyř až 16 týdnů po vysazení abirateron-acetátu.

Ve studii vývojové toxicity na potkanech abirateron-acetát ovlivňovala březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na zevní genitálie, i když abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených na potkanech souvisely všechny účinky s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Vedle změn na reprodukčních orgánech pozorovaných v toxikologických studiích na zvířatech neodhalují neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu žádné zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní v 6měsíční studii na transgenních (Tg.rasH2) myších. Ve 24měsíční studii kancerogenity na potkanech zvyšoval abirateron-acetát incidenci neoplasmů intersticiálních buněk ve varlatech. Má se za to, že toto zjištění souvisí s farmakologickým účinkem abirateronu a že je specifické pro potkany. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní u samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka, abirateron, vykazuje riziko pro životní prostředí ve vodním prostředí, zejména pro ryby (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Glycerol-monooktanodekanoát
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Glycerol-monooktanodekanoát
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička na 28 dní obsahuje 56 potahovaných tablet ve dvou papírových pouzdrech, každé obsahuje 28 potahovaných tablet v blistru z PVdC/PE/PVC s hliníkovou protlačovací fólií.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Na základě svého mechanismu účinku může tento léčivý přípravek poškodit vyvíjející se plod. Proto ženy, které jsou těhotné nebo ve fertilním věku, musí manipulovat s přípravkem Akeega s ochranou, např. s rukavicemi (viz bod 4.6).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107 c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakteristiky účinnosti přípravku Akeega, který se má používat v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem k léčbě dospělých pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer) a mutacemi genu BRCA 1/2 (zárodečné a/nebo somatické), u kterých není klinicky indikována chemoterapie, má držitel rozhodnutí o registraci předložit závěrečné	1. čtvrtletí 2024

údaje celkového přežití a jiné dlouhodobé cílové parametry ze studie MAGNITUDE.	
--	--

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 50 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Přípravek Akeega užívejte nejméně dvě hodiny po jídle. Nejezte žádné jídlo nejméně jednu hodinu po užití přípravku Akeega.

Tablety polykejte celé. Tablety nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, musí s přípravkem Akeega zacházet v rukavicích.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1722/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Akeega 50 mg/500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ POUZDRO 50 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

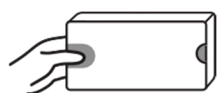
Přípravek Akeega užívejte nejméně dvě hodiny po jídle. Nejezte žádné jídlo nejméně jednu hodinu po užití přípravku Akeega.

Tablety polykejte celé. Tablety nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

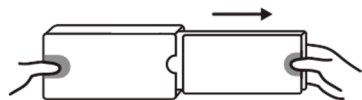
Perorální podání.

(1) Stiskněte a držte



Stiskněte a držte

(2) Vytáhněte



Vytáhněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, musí s přípravkem Akeega zacházet v rukavicích.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1722/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Akeega 50 mg/500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ POUZDRO 50 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

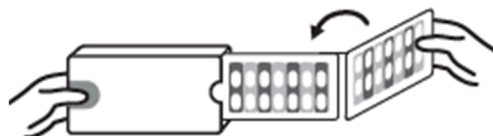
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

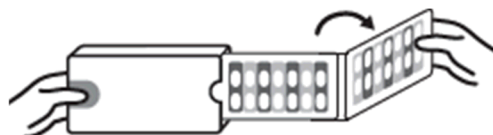
5. JINÉ

Přeložte a uzavřete



Přeložte a uzavřete

Otevřete



Otevřete

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 50 mg/500 mg (Blistr uzavřený ve vnitřním pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akega 50 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 100 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Přípravek Akeega užívejte nejméně dvě hodiny po jídle. Nejezte žádné jídlo nejméně jednu hodinu po užití přípravku Akeega.
Tablety polykejte celé. Tablety nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, musí s přípravkem Akeega zacházet v rukavicích.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1722/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Akeega 100 mg/500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ POUZDRO 100 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

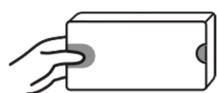
Přípravek Akeega užívejte nejméně dvě hodiny po jídle. Nejezte žádné jídlo nejméně jednu hodinu po užití přípravku Akeega.

Tablety polykejte celé. Tablety nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

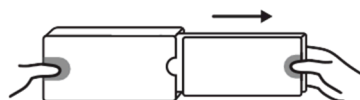
Perorální podání.

(1) Stiskněte a držte



Stiskněte a držte

(2) Vytáhněte



Vytáhněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, musí s přípravkem Akeega zacházet v rukavicích.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1722/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Akeega 100 mg/500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ POUZDRO 100 mg/500 mg (28 dní)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

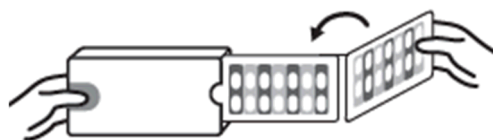
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

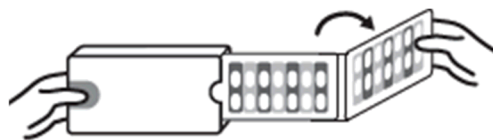
5. JINÉ

Přeložte a uzavřete



Přeložte a uzavřete

Otevřete



Otevřete

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 100 mg/500 mg (Blistr uzavřený ve vnitřním pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Akega 100 mg/500 mg potahované tablety
niraparib/abirateron-acetát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety niraparib/abirateron-acetát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Akeega a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akeega užívat
3. Jak se přípravek Akeega užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Akeega uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Akeega a k čemu se používá

Přípravek Akeega je lék, který obsahuje dvě léčivé látky: niraparib a abirateron-acetát a účinkuje dvěma různými způsoby.

Přípravek Akeega se používá k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, kteří mají změny určitých genů a jejichž rakovina prostaty se rozšířila do dalších částí těla a již nereaguje na léky nebo chirurgický zákrok snižující testosteron (také nazývána metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci).

Niraparib je druh přípravku k léčbě rakoviny nazývaný inhibitor PARP. Inhibitory PARP blokují enzym nazývaný poly[adenosindifosfát-ribóza]polymeráza (PARP). PARP pomáhá buňkám opravit poškozenou DNA. Při zablokování PARP nemohou nádorové buňky opravovat svou DNA, což vede k smrti nádorových buněk a pomáhá to kontrolovat nádorové onemocnění.

Abirateron zastavuje tvorbu testosteronu v těle; to může zpomalit růst karcinomu prostaty.

Během užívání tohoto přípravku Vám bude lékař také předepisovat další lék nazývaný prednison nebo prednisolon. To je proto, aby se snížila pravděpodobnost, že u Vás dojde ke zvýšení krevního tlaku, zadržování vody v těle (retence tekutin) nebo ke snížení hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akeega užívat

Neužívejte přípravek Akeega:

- jestliže jste alergický na niraparib nebo abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která je těhotná nebo může otěhotnět.
- pokud máte těžkou poruchu funkce jater.
- v kombinaci s léčbou 223-Ra (která se používá k léčbě rakoviny prostaty). Je to z důvodu možného zvýšení rizika zlomenin kostí nebo úmrtí.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, tento léčivý přípravek neužívejte. Pokud si nejste jistý, poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užíváním nebo během užívání tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte nízký počet krvinek. Známky a příznaky, na které je třeba si dávat pozor, zahrnují únavu, horečku nebo infekci a abnormální tvorbu modřin nebo krvácení. Přípravek Akeega může také snižovat počty krvinek. Lékař Vám bude během léčby pravidelně provádět krevní testy.
- máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvyšovat riziko problémů se srdečním rytmem), jste měl jiné problémy se srdcem nebo cévami, máte nepravidelný nebo zrychlený tep, dušnost, rychle se Vám zvýšila tělesná hmotnost nebo máte otok chodidel, kotníků nebo nohou. Lékař Vám bude během léčby pravidelně měřit krevní tlak.
- máte bolest hlavy, změny vidění, jste zmatený nebo máte epileptický záchvat. Může jít o známky vzácného neurologického nežádoucího účinku nazývaného syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (anglická zkratka je PRES), který je spojen s užíváním niraparibu, což je léčivá látka přípravku Akeega.
- máte horečku, jste unavený a máte další známky a příznaky závažné infekce.
- máte krevní sraženiny v plicích nebo jste je měl v minulosti.
- máte problémy s játry.
- máte nízké nebo vysoké hladiny cukru v krvi.
- máte svalovou slabost a/nebo bolest svalů.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý), poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Akeega dlouhodobě objeví nízký počet krvinek, může jít o známku závažnějšího problému s kostní dřeví, jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukemie“ (AML). Lékař Vám možná bude chtít vyšetřit kostní dřeví, aby zkontroloval, zda se u Vás nevyskytují tyto potíže.

Před tím, než začnete přípravek Akeega užívat, poraďte se také se svým lékařem nebo lékárníkem o:

- možném vlivu přípravku Akeega na kosti.
- užívání prednisonu nebo prednisolonu (další léky, které musíte užívat s přípravkem Akeega).

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kontroly krve

Přípravek Akeega může mít vliv na játra, ale nemusíte zaznamenat žádné příznaky problémů s játry. Během užívání tohoto přípravku Vám proto bude lékař pravidelně kontrolovat krev, aby sledoval případné účinky na játra.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen pro děti a dospívající. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku Akeega dítětem nebo dospívajícím, ihned je vezměte do nemocnice a vezměte s sebou případnou informaci, abyste ji ukázal lékaři na pohotovosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Akeega

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval v nedávné době nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek Akeega může ovlivňovat účinek jiných léků. Také některé další léky mohou ovlivňovat účinky přípravku Akeega.

Léčba přípravky, které zastavují tvorbu testosteronu v těle, může zvyšovat riziko problémů se srdečním rytmem. Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky:

- k léčbě problémů se srdečním rytmem (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu, např. methadon používaný k tlumení bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí; antibiotikum moxifloxacin; antipsychotika používaná k léčbě závažných duševních onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených přípravků.

Přípravek Akeega s jídlem

- Tento přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3, „Jak se přípravek Akeega užívá“), protože to může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

Přípravek Akeega není určen pro ženy.

- Tento přípravek může poškodit nenarozené dítě, pokud by ho užívaly těhotné ženy.
- Těhotné ženy a ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí nosit rukavice, pokud se potřebují dotýkat přípravku Akeega nebo s ním musejí zacházet.

Antikoncepce u mužů užívajících přípravek Akeega

- Pokud máte pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a další účinnou antikoncepční metodu. Antikoncepci používejte během léčby a 4 měsíce po jejím skončení. Pokud máte k antikoncepci nějaké otázky, poraďte se se svým lékařem.
- Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte k ochraně nenarozeného dítěte kondom.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Užívání přípravku Akeega může vést k pocitu slabosti, nesoustředěnosti, únavy nebo závratí. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů buďte opatrný.

Přípravek Akeega obsahuje laktózu a sodík

- Přípravek Akeega obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Akeega užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená zahajovací dávka přípravku je 200 mg/1 000 mg jednou denně.

Užívání přípravku Akeega

- Přípravek užívejte ústy.
- **Přípravek Akeega neužívejte s jídlem.**
- Tablety přípravku Akeega užívejte jako jednu dávku jednou denně nalačno **nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejméně dvě hodiny po jídle** (viz bod 2, „Přípravek Akeega s jídlem“).
- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou. Tablety nelámejte, nedrťte je ani je nežvýkejte. To zajistí, že přípravek bude účinkovat co nejlépe.
- Přípravek Akeega se užívá společně s přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon.
 - Prednison nebo prednisolon užívejte přesně podle pokynů svého lékaře.
 - Během užívání přípravku Akeega musíte prednison nebo prednisolon užívat každý den.
 - Je možné, že v případě naléhavého zdravotního stavu bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám sdělí, pokud budete potřebovat změnit dávku

prednisonu nebo prednisolonu, kterou užíváte. Nepřestávejte užívat prednison ani prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Během užívání přípravku Akeega Vám lékař může také předepsat i jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Akeega, než jste měl

Jestliže jste užil více tablet, než jste měl, obraťte se na svého lékaře. Můžete mít vyšší riziko nežádoucích účinků.

Jestliže zapomenete přípravek Akeega užít

Pokud zapomenete užít přípravek Akeega nebo prednison nebo prednisolon, užijte svou obvyklou dávku ve stejný den, jakmile si vzpomenete.

Pokud zapomenete užívat přípravek Akeega nebo prednison nebo prednisolon déle než jeden den – ihned se porad'te se svým lékařem.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal užívat přípravek Akeega

Přípravek Akeega ani prednison nebo prednisolon užívat nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek Akeega užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Tvorba modřin nebo krvácení, které při poranění trvá déle, než je obvyklé – může jít o známky nízkého počtu krevních destiček (trombocytopenie).
- Dušnost, silný pocit únavy, bledá kůže nebo zrychlený tep – může jít o známky nízkého počtu červených krvinek (anemie).
- Horečka nebo infekce – nízké počty bílých krvinek (neutropenie) mohou zvyšovat riziko infekce. Příznaky mohou zahrnovat horečku, zimnici, pocit slabosti nebo zmatenosti, kašel, bolest nebo pálivé pocity při močení. Některé infekce mohou být závažné a mohou vést k úmrtí.
- Svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Může jít o známky nízkých hladin draslíku v krvi (hypokalemie).
- Zvýšené hladiny enzymu „alkalická fosfatáza“ v krvi.

Není známo (nelze stanovit) – nebylo hlášeno při používání přípravku Akeega, ale bylo hlášeno při používání niraparibu nebo abirateron-acetátu (složky přípravku Akeega)

- Alergická reakce (včetně závažné alergické reakce, která může být život ohrožující). Její známky zahrnují: vystupující a svědivou vyrážku (kopřivka) a otok – někdy obličeje nebo úst (angioedém), vyvolávající potíže s dechem, a kolaps nebo ztrátu vědomí.
- Náhlé zvýšení krevního tlaku, což může být naléhavý zdravotní stav a může vést k poškození orgánů nebo může být život ohrožující.

Další nežádoucí účinky

Pokud Vás postihnou nějaké další nežádoucí účinky, poraďte se se svým lékařem. Ty mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce močových cest
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie), pozorované v krevních testech
- snížení chuti k jídlu
- problémy se spánkem (nespavost)
- pocit závratí
- dušnost
- zácpa
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest zad
- bolest kloubů
- silný pocit únavy
- pocit slabosti
- snížení tělesné hmotnosti
- zlomeniny kostí

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zápal plic (pneumonie)
- infekce plic (zánět průdušek)
- infekce v nose a hrdle (nasofaryngitida)
- nízký počet určitého druhu bílých krvinek (lymfopenie), pozorované v krevních testech
- vysoká hladina určitého druhu tuku (hypertriglyceridemie) v krvi
- deprese
- pocit úzkosti
- bolest hlavy
- zrychlený tep
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (bušení srdce)
- nepravidelný srdeční tep (fibrilace síní)
- srdeční selhání, které vede k dušnosti a otoku nohou
- srdeční příhoda
- kašel
- krevní sraženina v plicích, která vyvolává bolest na hrudi a dušnost
- zánět plic
- bolest břicha
- porucha trávení
- průjem
- nadýmání
- vředy v ústech
- sucho v ústech
- zánět jater (hepatitida) na základě krevních testů
- kožní vyrážka
- bolest svalů
- krev v moči
- otok rukou, kotníků nebo nohou
- zvýšená hladina „kreatininu“ v krvi
- zvýšená hladina enzymu „aspartátaminotransferáza“ v krvi
- zvýšená hladina enzymu „alaninaminotransferáza“ v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- závažná infekce (sepsa), která se šíří z močových cest do celého těla
- zánět oka (zánět spojivek)
- pocit zmatenosti
- potíže s myšlením, zapamatováním si informací nebo řešením problémů (porucha kognitivních funkcí)
- změna vnímání chutí
- nepříjemné pocity na hrudi, často v důsledku tělesné aktivity
- abnormální EKG (elektrokardiogram), což může být známkou problémů se srdcem
- krvácení z nosu
- zánět ochranné výstelky v tělních dutinách (zánět sliznic), jako je nos, ústa nebo trávicí systém
- náhlé selhání jater
- zvýšená citlivost kůže na sluneční světlo
- zvýšené hladiny "gamaglutamyltransferázy" v krvi

Není známo (frekvenci nelze určit) – nebylo hlášeno u přípravku Akeega, ale při užití niraparibu nebo abirateron-acetátu (složky přípravku Akeega)

- nízký počet všech druhů krvinek (pancytopenie)
- postižení mozku s příznaky zahrnujícími epileptické záchvaty (křeče), bolest hlavy, zmatenost a změny vidění (syndrom zadní reverzibilní encefalopatie neboli PRES), což je naléhavý zdravotní stav, který může vést k poškození orgánů nebo může být život ohrožující
- problémy s nadledvinami (souvisí s problémy se solí a vodou), kdy se tvoří příliš málo hormonu, což může způsobit problémy, jako je slabost, únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, dehydratace a změny na kůži
- zánět plic vyvolaný alergickou reakcí (alergická alveolitida)
- onemocnění svalů (myopatie), které může způsobovat svalovou slabost, ztuhlost nebo křeče
- rozpad svalové tkáně (rhabdomyolýza), který může způsobovat svalové křeče nebo bolest svalů, únavu a tmavou moč

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Akeega uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu (fólie blistru, vnitřní pouzdro, vnější pouzdro a papírová krabička) za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Akeega obsahuje

- Léčivými látkami jsou niraparib a abirateron-acetát. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.
- Pomocnými látkami v jádru tablety jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, hypromelóza, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát. Potahová vrstva tablety obsahuje černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), natrium-lauryl-sulfát, glycerol-monooctanodekanoát, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E 171) (viz bod 2, „Přípravek Akeega obsahuje laktózu a sodík“).

Jak přípravek Akeega vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Akeega potahované tablety jsou žlutavě oranžové až žlutavě hnědé oválné tablety, s vyraženým „N 50 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Papírová krabička na 28 dní obsahuje 56 potahovaných tablet ve dvou papírových pouzdech s 28 potahovanými tabletami v každém pouzdru.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety niraparib/abirateron-acetát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Akeega a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akeega užívat
3. Jak se přípravek Akeega užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Akeega uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Akeega a k čemu se používá

Přípravek Akeega je lék, který obsahuje dvě léčivé látky: niraparib a abirateron-acetát a účinkuje dvěma různými způsoby.

Přípravek Akeega se používá k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, kteří mají změny určitých genů a jejichž rakovina prostaty se rozšířila do dalších částí těla a již nereaguje na léky nebo chirurgický zákrok snižující testosteron (také nazývána metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci).

Niraparib je druh přípravku k léčbě rakoviny nazývaný inhibitor PARP. Inhibitory PARP blokují enzym nazývaný poly[adenosindifosfát-ribóza]polymeráza (PARP). PARP pomáhá buňkám opravit poškozenou DNA. Při zablokování PARP nemohou nádorové buňky opravovat svou DNA, což vede k smrti nádorových buněk a pomáhá to kontrolovat nádorové onemocnění.

Abirateron zastavuje tvorbu testosteronu v těle; to může zpomalit růst karcinomu prostaty.

Během užívání tohoto přípravku Vám bude lékař také předepisovat další lék nazývaný prednison nebo prednisolon. To je proto, aby se snížila pravděpodobnost, že u Vás dojde ke zvýšení krevního tlaku, zadržování vody v těle (retence tekutin) nebo ke snížení hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Akeega užívat

Neužívejte přípravek Akeega:

- jestliže jste alergický na niraparib nebo abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která je těhotná nebo může otěhotnět.
- pokud máte těžkou poruchu funkce jater.
- v kombinaci s léčbou 223-Ra (která se používá k léčbě rakoviny prostaty). Je to z důvodu možného zvýšení rizika zlomenin kostí nebo úmrtí.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, tento léčivý přípravek neužívejte. Pokud si nejste jistý, poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užíváním nebo během užívání tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte nízký počet krvinek. Známky a příznaky, na které je třeba si dávat pozor, zahrnují únavu, horečku nebo infekci a abnormální tvorbu modřin nebo krvácení. Přípravek Akeega může také snižovat počty krvinek. Lékař Vám bude během léčby pravidelně provádět krevní testy.
- máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvyšovat riziko problémů se srdečním rytmem), jste měl jiné problémy se srdcem nebo cévami, máte nepravidelný nebo zrychlený tep, dušnost, rychle se Vám zvýšila tělesná hmotnost nebo máte otok chodidel, kotníků nebo nohou. Lékař Vám bude během léčby pravidelně měřit krevní tlak.
- máte bolest hlavy, změny vidění, jste zmatený nebo máte epileptický záchvat. Může jít o známky vzácného neurologického nežádoucího účinku nazývaného syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (anglická zkratka je PRES), který je spojen s užíváním niraparibu, což je léčivá látka přípravku Akeega.
- máte horečku, jste unavený a máte další známky a příznaky závažné infekce.
- máte krevní sraženiny v plicích nebo jste je měl v minulosti.
- máte problémy s játry.
- máte nízké nebo vysoké hladiny cukru v krvi.
- máte svalovou slabost a/nebo bolest svalů.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý), poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Akeega dlouhodobě objeví nízký počet krvinek, může jít o známku závažnějšího problému s kostní dřeví, jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukemie“ (AML). Lékař Vám možná bude chtít vyšetřit kostní dřeví, aby zkontroloval, zda se u Vás nevyskytují tyto potíže.

Před tím, než začnete přípravek Akeega užívat, poraďte se také se svým lékařem nebo lékárníkem o:

- možném vlivu přípravku Akeega na kosti.
- užívání prednisonu nebo prednisolonu (další léky, které musíte užívat s přípravkem Akeega).

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před tím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kontroly krve

Přípravek Akeega může mít vliv na játra, ale nemusíte zaznamenat žádné příznaky problémů s játry. Během užívání tohoto přípravku Vám proto bude lékař pravidelně kontrolovat krev, aby sledoval případné účinky na játra.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen pro děti a dospívající. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku Akeega dítětem nebo dospívajícím, ihned je vezměte do nemocnice a vezměte s sebou příbalovou informaci, abyste ji ukázal lékaři na pohotovosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Akeega

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval v nedávné době nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek Akeega může ovlivňovat účinek jiných léků. Také některé další léky mohou ovlivňovat účinky přípravku Akeega.

Léčba přípravky, které zastavují tvorbu testosteronu v těle, může zvyšovat riziko problémů se srdečním rytmem. Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky:

- k léčbě problémů se srdečním rytmem (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu, např. methadon používaný k tlumení bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí; antibiotikum moxifloxacin; antipsychotika používaná k léčbě závažných duševních onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených přípravků.

Přípravek Akeega s jídlem

- Tento přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3, „Jak se přípravek Akeega užívá“), protože to může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

Přípravek Akeega není určen pro ženy.

- Tento přípravek může poškodit nenarozené dítě, pokud by ho užívaly těhotné ženy.
- Těhotné ženy a ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí nosit rukavice, pokud se potřebují dotýkat přípravku Akeega nebo s ním musejí zacházet.

Antikoncepce u mužů užívajících přípravek Akeega

- Pokud máte pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a další účinnou antikoncepční metodu. Antikoncepci používejte během léčby a 4 měsíce po jejím skončení. Pokud máte k antikoncepci nějaké otázky, poraďte se se svým lékařem.
- Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte k ochraně nenarozeného dítěte kondom.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Užívání přípravku Akeega může vést k pocitu slabosti, nesoustředěnosti, únavy nebo závratí. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů buďte opatrný.

Přípravek Akeega obsahuje laktózu a sodík

- Přípravek Akeega obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Akeega užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená zahajovací dávka přípravku je 200 mg/1 000 mg (dvě tablety) jednou denně.

Užívání přípravku Akeega

- Přípravek užívejte ústy.
- **Přípravek Akeega neužívejte s jídlem.**
- Tablety přípravku Akeega užívejte jako jednu dávku jednou denně nalačno **nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejméně dvě hodiny po jídle** (viz bod 2, „Přípravek Akeega s jídlem“).
- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou. Tablety nelámejte, nedrťte je ani je nežvýkejte. To zajistí, že přípravek bude účinkovat co nejlépe.
- Přípravek Akeega se užívá společně s přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon.
 - Prednison nebo prednisolon užívejte přesně podle pokynů svého lékaře.
 - Během užívání přípravku Akeega musíte prednison nebo prednisolon užívat každý den.
 - Je možné, že v případě naléhavého zdravotního stavu bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám sdělí, pokud budete potřebovat změnit dávku

prednisonu nebo prednisolonu, kterou užíváte. Nepřestávejte užívat prednison ani prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Během užívání přípravku Akeega Vám lékař může také předepsat i jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Akeega, než jste měl

Jestliže jste užil více tablet, než jste měl, obraťte se na svého lékaře. Můžete mít vyšší riziko nežádoucích účinků.

Jestliže zapomenete přípravek Akeega užít

Pokud zapomenete užít přípravek Akeega nebo prednison nebo prednisolon, užijte svou obvyklou dávku ve stejný den, jakmile si vzpomenete.

Pokud zapomenete užívat přípravek Akeega nebo prednison nebo prednisolon déle než jeden den – ihned se porad'te se svým lékařem.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal užívat přípravek Akeega

Přípravek Akeega ani prednison nebo prednisolon užívat nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek Akeega užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Tvorba modřin nebo krvácení, které při poranění trvá déle, než je obvyklé – může jít o známky nízkého počtu krevních destiček (trombocytopenie).
- Dušnost, silný pocit únavy, bledá kůže nebo zrychlený tep – může jít o známky nízkého počtu červených krvinek (anemie).
- Horečka nebo infekce – nízké počty bílých krvinek (neutropenie) mohou zvyšovat riziko infekce. Příznaky mohou zahrnovat horečku, zimnici, pocit slabosti nebo zmatenosti, kašel, bolest nebo pálivé pocity při močení. Některé infekce mohou být závažné a mohou vést k úmrtí.
- Svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Může jít o známky nízkých hladin draslíku v krvi (hypokalemie).
- Zvýšené hladiny enzymu „alkalická fosfatáza“ v krvi.

Není známo (nelze stanovit) – nebylo hlášeno při používání přípravku Akeega, ale bylo hlášeno při používání niraparibu nebo abirateron-acetátu (složky přípravku Akeega)

- Alergická reakce (včetně závažné alergické reakce, která může být život ohrožující). Její známky zahrnují: vystupující a svědivou vyrážku (kopřivka) a otok – někdy obličeje nebo úst (angioedém), vyvolávající potíže s dechem, a kolaps nebo ztrátu vědomí.
- Náhlé zvýšení krevního tlaku, což může být naléhavý zdravotní stav a může vést k poškození orgánů nebo může být život ohrožující.

Další nežádoucí účinky

Pokud Vás postihnou nějaké další nežádoucí účinky, poraďte se se svým lékařem. Ty mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce močových cest
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie), pozorované v krevních testech
- snížení chuti k jídlu
- problémy se spánkem (nespavost)
- pocit závratí
- dušnost
- zácpa
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest zad
- bolest kloubů
- silný pocit únavy
- pocit slabosti
- snížení tělesné hmotnosti
- zlomeniny kostí

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zápal plic (pneumonie)
- infekce plic (zánět průdušek)
- infekce v nose a hrdle (nasofaryngitida)
- nízký počet určitého druhu bílých krvinek (lymfopenie), pozorované v krevních testech
- vysoká hladina určitého druhu tuku (hypertriglyceridemie) v krvi
- deprese
- pocit úzkosti
- bolest hlavy
- zrychlený tep
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (bušení srdce)
- nepravidelný srdeční tep (fibrilace síní)
- srdeční selhání, které vede k dušnosti a otoku nohou
- srdeční příhoda
- kašel
- krevní sraženina v plicích, která vyvolává bolest na hrudi a dušnost
- zánět plic
- bolest břicha
- porucha trávení
- průjem
- nadýmání
- vředy v ústech
- sucho v ústech
- zánět jater (hepatitida) na základě krevních testů
- kožní vyrážka
- bolest svalů
- krev v moči
- otok rukou, kotníků nebo nohou
- zvýšená hladina „kreatininu“ v krvi
- zvýšená hladina enzymu „aspartátaminotransferáza“ v krvi
- zvýšená hladina enzymu „alaninaminotransferáza“ v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- závažná infekce (sepsy), která se šíří z močových cest do celého těla
- zánět oka (zánět spojivek)
- pocit zmatenosti
- potíže s myšlením, zapamatováním si informací nebo řešením problémů (porucha kognitivních funkcí)
- změna vnímání chutí
- nepříjemné pocity na hrudi, často v důsledku tělesné aktivity
- abnormální EKG (elektrokardiogram), což může být známkou problémů se srdcem
- krvácení z nosu
- zánět ochranné výstelky v tělních dutinách (zánět sliznic), jako je nos, ústa nebo trávicí systém
- náhlé selhání jater
- zvýšená citlivost kůže na sluneční světlo
- zvýšené hladiny “gamaglutamyltransferázy“ v krvi

Není známo (frekvenci nelze určit) – nebylo hlášeno u přípravku Akeega, ale při užití niraparibu nebo abirateron-acetátu (složky přípravku Akeega)

- nízký počet všech druhů krvinek (pancytopenie)
- postižení mozku s příznaky zahrnujícími epileptické záchvaty (křeče), bolest hlavy, zmatenost a změny vidění (syndrom zadní reverzibilní encefalopatie neboli PRES), což je naléhavý zdravotní stav, který může vést k poškození orgánů nebo může být život ohrožující
- problémy s nadledvinami (souvisí s problémy se solí a vodou), kdy se tvoří příliš málo hormonu, což může způsobit problémy, jako je slabost, únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, dehydratace a změny na kůži
- zánět plic vyvolaný alergickou reakcí (alergická alveolitida)
- onemocnění svalů (myopatie), které může způsobovat svalovou slabost, ztuhlost nebo křeče
- rozpad svalové tkáně (rhabdomyolýza), který může způsobovat svalové křeče nebo bolest svalů, únavu a tmavou moč

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Akeega uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu (fólie blistru, vnitřní pouzdro, vnější pouzdro a papírová krabička) za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Akeega obsahuje

- Léčivými látkami jsou niraparib a abirateron-acetát. Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg niraparibu a 500 mg abirateron-acetátu.
- Pomocnými látkami v jádru tablety jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, hypromelóza, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát. Potahová vrstva tablety obsahuje červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), natrium-lauryl-sulfát, glycerol-monooktanodekanoát, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E 171) (viz bod 2, „Přípravek Akeega obsahuje laktózu a sodík“)

Jak přípravek Akeega vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Akeega potahované tablety jsou oranžové oválné tablety, s vyraženým „N 100 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Papírová krabička na 28 dní obsahuje 56 potahovaných tablet ve dvou papírových pouzdech s 28 potahovanými tabletami v každém pouzdru.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>