

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки
Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 50 mg нирапариб (niraparib) и 500 mg абиратеронов ацетат, еквивалентен на 446 mg абиратерон (abiraterone).

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб (niraparib) и 500 mg абиратеронов ацетат, еквивалентен на 446 mg абиратерон (abiraterone).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 241 mg лактоза (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки

Жълтеникаво-оранжеви до жълтеникаво-кафяви овални филмирани таблетки (22 mm x 11 mm) с вдлъбнато релефно означение „N 50 A“ от едната страна и гладки от другата страна.

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки

Оранжеви, овални филмирани таблетки (22 mm x 11 mm) с вдлъбнато релефно означение „N 100 A“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Акеега с преднизон или преднизолон е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) и BRCA 1/2 мутации (герминативни и/или соматични), при които химиотерапията не е клинично показана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с нирапариб и абиратеронов ацетат плюс преднизон или преднизолон трябва да се започва и наблюдава от лекари с опит в медикаментозното лечение на рака на простатата.

Преди започване на терапия с Акеега трябва да се установи положителен BRCA статус с помощта на валидиран метод за изследване (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната начална доза Акеега е 200 mg/1 000 mg (две таблетки от 100 mg нирапариб/500 mg абиратеронов ацетат) като еднократна дневна доза приблизително по едно и

също време всеки ден (вж. „Начин на приложение“ по-долу). Има таблетки от 50 mg/500 mg за намаляване на дозата.

Медикаментозната кастрация с аналог на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH) трябва да продължи по време на лечението на пациенти, които не са претърпели хирургична кастрация.

Дозировка на преднизон или преднизолон

Акеега се прилага с 10 mg преднизон или преднизолон дневно.

Продължителност на лечението

Пациентите трябва да се лекуват до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне доза Акеега, преднизон или преднизолон, тя трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден, като на следващия ден се възобнови обичайната схема. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсират пропуснатата доза.

Корекции на дозата при нежелани реакции

Нехематологични нежелани реакции

При пациенти, които развият нехематологични нежелани реакции степен ≥ 3 , лечението трябва да се прекрати и да се предприеме подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4). Лечението с Акеега не трябва да се възобновява, докато симптомите на токсичност не отзвучат до степен 1 или до изходното ниво.

Хематологични нежелани реакции

При пациенти, които развият хематологична токсичност \geq степен 3 или непоносима хематологична токсичност, приложението на Акеега по-скоро трябва да се прекъсне, отколкото да се преустанови, и да се обмисли поддържащо лечение. Ако симптомите на хематологичната токсичност не отзвучат до приемливи нива в рамките на 28 дни след периода на прекъсване на приложението, лечението с Акеега трябва да се преустанови окончателно.

Препоръки за корекция на дозата при тромбоцитопения и неутропения са дадени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за корекция на дозата при тромбоцитопения и неутропения

Степен 1	Без промяна, помислете за наблюдение веднъж седмично
Степен 2	Проследявайте поне веднъж седмично и обмислете спиране на приема на Акеега до възстановяване до степен 1 или до изходното ниво. ¹ Възобновете приема на Акеега с препоръка за седмично проследяване в продължение на 28 дни след възобновяване на приложението.
Степен ≥ 3	Спрете приема на Акеега и наблюдавайте поне веднъж седмично до възстановяване на тромбоцитите и неутрофилите до степен 1 или до изходното ниво. ¹ След това възобновете приема на Акеега или, ако е оправдано, използвайте две таблетки с по-малко количество на едното активно вещество (50 mg/500 mg) . Препоръчва се ежеседмично проследяване на кръвната картина в продължение на 28 дни след възобновяване на приложението или започване на по-ниската доза (две таблетки от 50 mg/500 mg). При започване на приема на по-ниската доза , моля, вижте по-долу „Препоръчително наблюдение“ за допълнителна информация относно чернодробната функция.
Втора поява \geq Степен 3	Спрете приема на Акеега и наблюдавайте поне веднъж седмично, докато тромбоцитите и/или неутрофилите се възстановят до степен 1. По-нататъшното лечение трябва да се възобнови с две таблетки с по-малко

	<p>количество на едното активно вещество (50 mg/500 mg).</p> <p>Препоръчва се ежеседмично проследяване в продължение на 28 дни след възобновяване на лечението с Акеега с по-малко количество на едното активно вещество. При започване на приема на по-ниската доза (две таблетки от 50 mg/500 mg), моля, вижте по-долу „Препоръчително наблюдение“ за допълнителна информация относно чернодробната функция.</p> <p>Ако пациентът вече е на таблетки Акеега с по-малко количество на едното активно вещество (50 mg/500 mg), обмислете прекратяване на лечението.</p>
Трета поява ≥ Степен 3	Преустановете лечението окончателно.

¹ По време на прекъсване на лечението с Акеега лекарят може да обмисли възможността за прилагане на абиратеронов ацетат и преднизон или преднизолон за поддържане на дневната доза абиратеронов ацетат (вж. кратката характеристика на абиратеронов ацетат).

По-нататъшното приложение на Акеега може да бъде възобновено само когато симптомите на токсичност, дължаща се на тромбоцитопения и неутропения, се подобрят до степен 1 или отзвучат до изходното ниво. Лечението може да се възобнови с Акеега с по-малко количество на едното активно вещество 50 mg/500 mg (2 таблетки). За най-често срещаните нежелани реакции вижте точка 4.8.

При анемия степен ≥3 Акеега трябва да се прекъсне и да се осигури поддържащо лечение до възстановяване до степен ≤2. Ако анемията продължава, трябва да се обмисли намаляване на дозата (две таблетки от 50 mg/500 mg) въз основа на клиничната преценка. Препоръките за корекция на дозата при анемия са дадени в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за корекция на дозата при анемия

Степен 1	Без промяна, помислете за наблюдение веднъж седмично.
Степен 2	Проследяване поне веднъж седмично в продължение на 28 дни, ако изходната анемия е била степен ≤ 1.
Степен ≥ 3	Спрете приема на Акеега ¹ и осигурете поддържащо лечение с наблюдение поне веднъж седмично до възстановяване до степен ≤ 2. Ако анемията персистира, трябва да се обмисли намаляване на дозата [две таблетки с по-малко количество на едното активно вещество (таблетки от 50 mg/500 mg)] въз основа на клиничната преценка. При започване на приема на по-ниската доза , моля, вижте по-долу „Препоръчително наблюдение“ за допълнителна информация относно чернодробната функция.
Втора поява ≥ Степен 3	Спрете приема на Акеега, осигурете поддържащо лечение и наблюдавайте поне веднъж седмично до възстановяване до степен ≤ 2. По-нататъшното лечение трябва да се възобнови с две таблетки с по-малко количество на едното активно вещество (50 mg/500 mg) . Препоръчва се ежеседмично проследяване в продължение на 28 дни след възобновяване на лечението с Акеега с по-малко количество на едното активно вещество . При започване на приема на по-ниската доза , моля, вижте по-долу „Препоръчително наблюдение“ за допълнителна информация относно чернодробната функция. Ако пациентът вече е на таблетки Акеега с по-малко количество на едното активно вещество (50 mg/500 mg) , обмислете преустановяване на лечението.

Трета поява ≥ Степен 3	Обмислете преустановяване на лечението с Акеега въз основа на клиничната преценка.
---------------------------	--

¹ По време на прекъсване на лечението с Акеега лекарят може да обмисли възможността за прилагане на абиратеронов ацетат и преднизон или преднизолон за поддържане на дневната доза абиратеронов ацетат (вж. кратката характеристика на абиратеронов ацетат).

Хепатотоксичност

При пациенти, които развият хепатотоксичност степен ≥ 3 (повишение на аланин аминотрансферазата [ALT] или повишение на аспартат аминотрансферазата [AST] над пет пъти горната граница на нормата [ULN]), лечението с Акеега трябва да се прекъсне и чернодробната функция да се проследява внимателно (вж. точка 4.4).

Повторно лечение може да се осъществи само след връщане на чернодробните функционални показатели на изходното ниво на пациента и при намалено дозово ниво от една таблетка Акеега с обичайните количества на активните вещества (еквивалентно на 100 mg нирапариб/500 mg абиратеронов ацетат). При пациенти, които се лекуват повторно, серумните трансаминази трябва да се проследяват минимум на всеки две седмици в продължение на три месеца и ежемесечно след това. Ако хепатотоксичност се появи отново при намалената доза от 100 mg/500 mg дневно (1 таблетка), лечението с Акеега трябва да се преустанови.

Ако по време на лечение с Акеега пациенти развият тежка хепатотоксичност (ALT или AST 20 пъти над горната граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено окончателно.

Преустановите приема на Акеега окончателно при пациенти, които развият едновременно повишаване на ALT повече от 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) и общ билирубин повече от 2 пъти над горната граница на нормата (ULN), при отсъствие на билиарна обструкция или други причини за едновременното повишаване (вж. точка 4.4).

Препоръчително наблюдение

За да се проследяват клинично значимите промени на всеки хематологичен параметър, пълна кръвна картина трябва да се изследва преди започване на лечението, ежеседмично през първия месец, на всеки две седмици през следващите два месеца, последвано от ежемесечно проследяване през първата година и след това на всеки два месеца през останалата част от лечението (вж. точка 4.4).

Серумните аминотрансферази и общият билирубин трябва да се измерват преди започване на лечението, на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и ежемесечно след това през първата година, а след това на всеки два месеца през целия период на лечението. При започване на приема на по-ниската доза (две таблетки) след прекъсване на лечението, чернодробната функция трябва да се проследява на всеки две седмици в продължение на шест седмици поради риск от повишена експозиция на абиратерон (вж. точка 5.2), преди да се възобнови редовното проследяване. Серумният калий трябва да се проследява ежемесечно през първата година и след това на всеки два месеца през целия период на лечението (вж. точка 4.4).

Проследяване на кръвното налягане трябва да се извършва ежеседмично през първите два месеца, ежемесечно през първата година и след това на всеки два месеца през целия период на лечението.

При пациенти с вече съществуваща хипокалиемия или такива, които развият хипокалиемия по време на лечението с Акеега, обмислете поддържането на нивото на калий на пациента $\geq 4,0$ mM.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със съществуващо чернодробно увреждане лека степен (клас А по Child-Pugh). Липсват данни за клиничната безопасност и ефикасност на многократни дози Акеега, когато се прилага при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh). Не може да се предвиди коригиране на дозата. Употребата на Акеега трябва да се оценява с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, при които ползата категорично трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.4 и 5.2). Акеега е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане, въпреки че при умерено бъбречно увреждане трябва внимателно да се проследяват събитията, свързани с безопасността, поради възможността от повишена експозиция на нирапариб. Липсват данни от употребата на Акеега при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа. Акеега може да се използва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане само ако ползата надвишава потенциалния риск, като пациентът трябва да се наблюдава внимателно за бъбречната функция и нежеланите събития (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Акеега в педиатричната популация.

Начин на приложение

Акеега е предназначен за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат като еднократна доза, веднъж дневно. Акеега трябва да се приема на гладно поне 1 час преди или 2 часа след хранене (вж. точка 5.2). За оптимална абсорбция Акеега таблетки трябва да се поглъщат цели с вода, не трябва да се чупят, разтрошават или дъвчат.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Жените, които са бременни или могат да забременеят, трябва да носят ръкавици при работа с таблетките (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точка 4.6).

Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Акеега плюс преднизон или преднизолон е противопоказан в комбинация с лечение с Ra-223.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции (тромбоцитопения, анемия и неутропения) се съобщават при пациенти, лекувани с Акеега (вж. точка 4.2).

Препоръчва се изследване на пълна кръвна картина ежеседмично през първия месец, на всеки две седмици през следващите два месеца, последвано от ежемесечно проследяване през първата година и след това на всеки два месеца през останалата част от лечението, за да се проследят клинично значими промени във всеки хематологичен параметър по време на лечението (вж. точка 4.2).

Въз основа на индивидуалните лабораторни стойности може да се наложи ежеседмично наблюдение през втория месец.

Ако пациентът развие тежка персистираща хематологична токсичност, включително панцитопения, която не отзвучава в рамките на 28 дни след прекъсване на лечението, лечението с Акеега трябва да се преустанови.

Поради риска от тромбоцитопения други лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват броя на тромбоцитите, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи Акеега (вж. точка 4.8).

При започване на приема на по-ниската доза (две таблетки) след прекъсване на лечението поради хематологични нежелани реакции, чернодробната функция трябва да се проследява на всеки две седмици в продължение на шест седмици поради риск от повишена експозиция на абиратерон (вж. точка 5.2), преди да се възобнови редовното проследяване (вж. точка 4.2).

Хипертония

Акеега може да предизвика хипертония, а вече съществуваща хипертония трябва да бъде адекватно контролирана преди започване на лечение с Акеега. Кръвното налягане трябва да се проследява поне веднъж седмично в продължение на два месеца, след това да се проследява ежемесечно през първата година и на всеки два месеца след това по време на лечението с Акеега.

Хипокалиемия, задържане на течности и сърдечносъдови нежелани реакции, дължащи се на излишък на минералкортикоиди

Акеега може да причини хипокалиемия и задържане на течности (вж. точка 4.8) вследствие на повишените нива на минералкортикоидите в резултат на инхибирането на CYP17 (вж. точка 5.1). Едновременното приложение на кортикостероид потиска стимулирането на адренкортикотропния хормон (АКТХ), което води до намаляване на честотата и тежестта на тези нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти, чието основно заболяване може да бъде влошено от хипокалиемия (напр. приемащите сърдечни гликозиди) или задържане на течности (напр. пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка или нестабилна стенокардия, скорошен инфаркт на миокарда или камерна аритмия и пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане). При пациенти, при които се наблюдава хипокалиемия във връзка с лечението с Акеега, е наблюдавано удължаване на QT интервала. Хипокалиемията и задържането на течности трябва да се коригират и контролират.

Преди лечение на пациенти със значителен риск от застойна сърдечна недостатъчност (напр. анамнеза за сърдечна недостатъчност или сърдечни заболявания като исхемична болест на сърцето), сърдечната недостатъчност трябва да се лекува и да се оптимизира сърдечната функция. Задържането на течности (наддаване на тегло, периферни отоци) и други признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват на всеки две седмици в продължение на три месеца, а след това ежемесечно и отклоненията да се коригират. Акеега трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване.

Контролът на сърдечните рискови фактори (включително хипертония, дислипидемия и диабет) трябва да се оптимизира при пациенти, получаващи Акеега, и тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечно заболяване.

Абиратеронов ацетат, съставка на Акеега, повишава нивата на минералкортикоидите и крие риск от сърдечносъдови инциденти. Излишъкът на минералкортикоиди може да причини хипертония, хипокалиемия и задържане на течности. Предишна експозиция на андроген-депривационна терапия (ADT), както и напредналата възраст са допълнителни рискове за сърдечносъдова заболяемост и смъртност. В проучването MAGNITUDE са били изключени пациенти с клинично значимо сърдечно заболяване, доказан инфаркт на миокарда, артериални

и венозни тромботични събития през последните шест месеца, тежка или нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас II до IV по NYHA или стойности на сърдечната фракция на изтласкване < 50%. Пациентите с анамнеза за сърдечна недостатъчност трябва да бъдат клинично оценени и да се започне подходящо лечение на симптомите. Ако има клинично значимо намаление на сърдечната функция, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Akeega.

Инфекции

В MAGNITUDE при пациенти, лекувани с Akeega, по-често са наблюдавани тежки инфекции, включително инфекции с COVID-19 с летален изход. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция. Тежки инфекции може да възникнат при отсъствие на неутропения и/или левкопения.

Белодробна емболия (БЕ)

В MAGNITUDE се съобщават случаи на БЕ при пациенти, лекувани с Akeega, с по-висока честота в сравнение с контролната група. Пациентите с предходна анамнеза за БЕ или венозна тромбоза може да са изложени на по-голям риск от нова поява. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на БЕ. Ако се появят клинични признаци на БЕ, пациентите трябва да се прегледат незабавно, след което да се проведе подходящо лечение.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

PRES е рядко, обратимо неврологично заболяване, което може да се прояви с бързо развиващи се симптоми, включително гърчове, главоболие, променен психичен статус, зрителни нарушения или кортикална слепота със или без свързана хипертония. Поставянето на диагнозата PRES изисква потвърждаване чрез образна диагностика на мозъка, за предпочитане чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Има съобщения за PRES при пациенти, получаващи 300 mg нирапариб (съставка на Akeega) като монотерапия при пациентки с рак на яйчниците. В проучването MAGNITUDE сред пациенти с рак на простатата, лекувани с 200 mg нирапариб, не са съобщени случаи на PRES.

В случай на PRES лечението с Akeega трябва да бъде окончателно преустановено и да се предприеме подходящо медицинско лечение.

Хепатотоксичност и чернодробно увреждане

Хепатотоксичността е призната за важен установен риск при абиратеронов ацетат, който е съставка на Akeega. Механизмът на хепатотоксичност на абиратеронов ацетат не е напълно изяснен. Пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (класификация на NCI) и пациенти с клас B и C по Child-Turcotte-Pugh са били изключени от проучванията на комбинацията Akeega.

В проучването MAGNITUDE и във всички клинични проучвания на комбинацията рискът от хепатотоксичност е намален чрез изключване на пациенти с хепатит на изходно ниво или със значителни отклонения в чернодробните функционални показатели (серумен общ билирубин > 1,5 над горната граница на нормата \times (ULN) или директен билирубин > 1 \times (ULN) и AST или ALT > 3 \times (ULN).

В клиничните проучвания са наблюдавани изразени повишения на чернодробните ензими, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, въпреки че те са редки (вж. точка 4.8). Нивата на серумните аминотрансферази и общия билирубин трябва да се изследват преди започване на лечението, на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и ежемесечно след това. При започване на приема на по-ниската доза (две таблетки) след прекъсване на лечението, чернодробната функция трябва да се проследява на всеки две седмици в продължение на шест седмици поради риск от повишена експозиция на абиратерон (вж. точка 5.2), преди да се възобнови редовното проследяване. Ако се появят клинични симптоми или признаци, предполагащи хепатотоксичност, серумните трансаминази трябва да

се изследват незабавно. Повишаването на аминотрансферазите при пациенти, лекувани с Акеега, трябва незабавно да се овладее с прекъсване на лечението. Ако в който и да е момент ALT или AST се повишат над 5 пъти (ULN), лечението с Акеега трябва да се прекъсне и чернодробната функция да се проследява внимателно. Повторно лечение може да се проведе само след връщане на чернодробните функционални показатели до изходните стойности на пациента и при намалено дозово ниво (вж. точка 4.2).

Лечението трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти с повишение на ALT или AST $> 20 \times$ (ULN). Лечението трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти, при които се наблюдава едновременно повишаване на ALT $> 3 \times$ (ULN) и на общия билирубин $> 2 \times$ (ULN) при липса на жлъчна обструкция или други причини, които да са причина за едновременното повишаване.

Ако пациентите развият тежка хепатотоксичност (ALT или AST 20 пъти над ULN) по всяко време на терапията, лечението с Акеега трябва да се преустанови окончателно.

Пациенти с активен или симптоматичен вирусен хепатит са били изключени от клиничните проучвания. Поради това няма данни, които да подкрепят употребата на Акеега при тази популация.

Установено е, че умерената степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh или AST и TB $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN) увеличава системната експозиция на абиратерон и нирапариб (вж. точка 5.2). Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност на многократни дози Акеега, когато се прилага при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Употребата на Акеега трябва да се оценява внимателно при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, при които ползата категорично трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). Акеега не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Хипогликемия

Съобщавани са случаи на хипогликемия, когато абиратеронов ацетат (съставка на Акеега) плюс преднизон или преднизолон е прилаган при пациенти с вече съществуващ диабет, получаващи пиоглитазон или репаглинид (метаболизирани чрез CYP2C8) (вж. точка 4.5). Поради това при пациенти с диабет трябва да се проследява кръвната захар.

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия (МДС/ОМЛ)

МДС/ОМЛ, включително случаи с летален изход, се съобщени в проучвания при рак на яйчниците при пациентки, които са получавали 300 mg нирапариб (съставка на Акеега).

Не са наблюдавани случаи на МДС/ОМЛ при пациенти, лекувани с 200 mg нирапариб и 1 000 mg абиратеронов ацетат плюс преднизон или преднизолон.

При съмнение за МДС/ОМЛ или продължителна хематологична токсичност, която не се овладява с прекъсване на лечението или намаляване на дозата, пациентът трябва да бъде насочен към хематолог за по-нататъшна оценка. Ако се потвърди МДС и/или ОМЛ, лечението с Акеега трябва да се прекрати окончателно и пациентът да се лекува по подходящ начин.

Спиране на кортикостероидите и покритие при стресови ситуации

Препоръчва се повишено внимание и проследяване за адренкортикална недостатъчност, ако пациентите спрат приема на преднизон или преднизолон. Ако лечението с Акеега продължи след спиране на кортикостероидите, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на излишък на минералкортикоиди (вж. информацията по-горе).

При пациенти, приемащи преднизон или преднизолон, които са подложени на необичаен стрес, може да бъде показана повишена доза кортикостероиди преди, по време на и след стресовата ситуация.

Костна плътност

Намалена костна плътност може да се появи при мъже с метастатичен авансирал рак на простатата. Употребата на абиратеронов ацетат (съставка на Акеега) в комбинация с глюкокортикоид може да засили този ефект.

Повишаване на случаите на фрактури и на смъртност в комбинация с радиев (Ra) 223 дихлорид

Лечение с Акеега плюс преднизон или преднизолон в комбинация с лечение с Ra-223 е противопоказано (вж. точка 4.3) поради повишен риск от фрактури и тенденция за повишена смъртност при бессимптомни пациенти или пациенти с леки симптоми с рак на простатата, както е наблюдавано в клинични проучвания с абиратеронов ацетат, съставка на Акеега.

Препоръчва се последващо лечение с Ra-223 да не се започва поне пет дни след последното приложение на Акеега в комбинация с преднизон или преднизолон.

Хипергликемия

Употребата на глюкокортикоиди може да увеличи хипергликемията, поради което кръвната захар трябва да се проследява често при пациенти с диабет.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Не са наблюдавани случаи на миопатия и рабдомиолиза при пациенти, лекувани с Акеега. В проучванията с монотерапия с абиратеронов ацетат (съставка на Акеега) повечето случаи са възникнали през първите шест месеца от лечението и са се възстановили след прекратяване приема на абиратеронов ацетат. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с миопатия/рабдомиолиза.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Поради риск от намаляване на експозицията на абиратерон по време на лечението трябва да се избягва приложение на силни индуктори на CYP3A4, освен ако липсва терапевтична алтернатива (вж. точка 4.5).

Лактоза и натрий

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Не е провеждано клинично проучване за оценка на лекарствените взаимодействия с Акеега. Взаимодействията, които са установени при проучвания с отделните съставки на Акеега (нирапариб или абиратеронов ацетат), определят взаимодействията, които могат да възникнат с Акеега.

Ефекти на други лекарствени продукти върху нирапариб или абиратеронов ацетат

Индуктори и инхибитори на CYP3A4

Абиратерон е субстрат на CYP3A4. В клинично проучване при здрави участници, на които предварително е приложен силния индуктор на CYP3A4 рифампицин 600 mg дневно в продължение на шест дни, последвано от еднократна доза абиратеронов ацетат 1 000 mg, средната плазмена AUC_∞ на абиратерон е намаляла с 55%. Силните индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) трябва да се избягват по време на лечение с Акеега, освен ако липсва терапевтична алтернатива (вж. точка 4.4). В отделно клинично проучване при

здравни участници едновременно приложение на кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4, няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на абиратерон.

Ефекти на нирапариб или абиратеронов ацетат върху други лекарствени продукти Субстрати на CYP2D6

Абиратерон е инхибитор на CYP2D6. В клинично проучване за определяне на ефектите на абиратеронов ацетат плюс преднизон (ААП) върху единична доза от субстрата на CYP2D6 декстрометорфан, системната експозиция (AUC) на декстрометорфан се увеличава приблизително 2,9 пъти. AUC₂₄ на декстрометорфан, активният метаболит на декстрометорфан, се увеличава приблизително с 33%. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират чрез CYP2D6. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2D6, са метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, халоперидол, рисперидон, пропafenон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол.

Субстрати на CYP2C8

Абиратерон е инхибитор на CYP2C8. В клинично проучване при здравни участници AUC на пиоглитазон, субстрат на CYP2C8, се увеличава с 46%, а AUC на M-III и M-IV, активните метаболити на пиоглитазон, намалява с по 10%, когато пиоглитазон се прилага заедно с единична доза от 1 000 mg абиратеронов ацетат. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на токсичност, свързани със субстрат на CYP2C8 с тесен терапевтичен индекс, при съпътстващо приложение с Акеега, поради компонента абиратеронов ацетат. Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C8, включват пиоглитазон и репаглинид (вж. точка 4.4).

Фармакодинамични взаимодействия

Не е проучвана употребата на Акеега с ваксини или имуносупресори.

Данните за нирапариб в комбинация с цитотоксични лекарствени продукти са ограничени. Трябва да се внимава, ако Акеега се използва в комбинация с живи или живи атенюирани ваксини, имуносупресори или с други цитотоксични лекарствени продукти.

Употреба с продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Тъй като лечението с андроген-депривационна терапия може да удължи QT-интервала, препоръчва се повишено внимание при прилагане на Акеега с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, или с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, като антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и др.

Употреба със спиронолактон

Спиронолактон се свързва с андрогенния рецептор и може да повиши нивата на простатно-специфичния антиген (PSA). Не се препоръчва употребата му с Акеега (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Не е известно, дали съставките на Акеега или техните метаболити, преминават в спермата.

По време на лечението и в продължение на четири месеца след последната доза Акеега:

- ако пациентът има сексуални отношения с бременна жена, е необходимо да използва презерватив
- ако пациентът има сексуални отношения с жена с детероден потенциал, е необходимо да използва презерватив, както и друг ефективен контрацептивен метод.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бременност

Акеега не е предназначен за употреба при жени (вж. точка 4.3).

Няма данни за употреба на Акеега при бременни жени. Акеега има потенциал да причини увреждане на фетуса въз основа на механизма на действие на двете съставки и резултатите от проучвания с абиратеронов ацетат при животни. С нирапариб не са провеждани токсикологични проучвания на развитието и репродукцията при животни (вж. точка 5.3).

Кърмене

Акеега не е предназначен за употреба при жени.

Фертилитет

Няма клинични данни за Акеега по отношение на фертилитета. При проучвания при животни фертилитетът при мъжките се намалява от нирапариб или абиратеронов ацетат, но тези ефекти са обратими след прекратяване на лечението (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акеега повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които приемат Акеега, може да получат астения, умора, замаяност или затруднения в концентрацията. Пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Акеега се основава на данните от рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 MAGNITUDE кохорта 1 (N=212). Най-честите нежелани реакции от всички степени, които възникват при > 10% в рамото с нирапариб плюс ААП, са анемия (50,0%), хипертония (33,0%), запек (33,0%), умора (29,7%), гадене (24,5%), тромбоцитопения (23,1%), диспнея (17,9%), болка в гърба (17,0%), намален апетит (15,6%), неутропения (15,1%), артралгия (15,1%), повръщане (14,6%), хипокалиемия (13,7%), замаяност (12,7%), безсъние (11,3%), хипергликемия (11,8%) и инфекция на пикочните пътища (10,4%). Най-често наблюдаваните нежелани реакции от степен 3-4 са анемия (30,2%), хипертония (15,6%), тромбоцитопения (7,5%), неутропения (6,6%) и повишена алкална фосфатаза в кръвта (5,7%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категории на честота. Категориите на честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции, установени в клиничните проучвания

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	много чести	инфекция на пикочните пътища
	чести	пневмония, бронхит, назофарингит
	нечести	уросепсис, конюнктивит
Нарушения на кръвта и лимфната система	много чести	анемия, тромбоцитопения, неутропения, левкопения
	чести	лимфопения
	с неизвестна честота	панцитопения ⁷ ,

Нарушения на имунната система	с неизвестна честота	свръхчувствителност (включително анафилаксия) ⁷
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	намален апетит, хипокалиемия
	чести	хипертриглицеридемия
Психични нарушения	много чести	безсъние
	чести	депресия, тревожност
	нечести	състояние на обърканост, когнитивно нарушение ⁸
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност
	чести	главоболие
	нечести	дисгеузия
	с неизвестна честота	синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) ⁷
Сърдечни нарушения	чести	тахикардия, сърцебиене, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност ¹ , миокарден инфаркт
	нечести	стенокардия ² , удължаване на QT-интервала
Съдови нарушения	много чести	хипертония
	с неизвестна честота	хипертонична криза ⁷
Нарушения на ендокринната система	с неизвестна честота	надбъбречна недостатъчност ⁹
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	много чести	диспнея
	чести	кашлица, белодробна емболия, пневмонит
	нечести	епистаксис
	с неизвестна честота	алергичен алвеолит ⁹
Стомашно-чревни нарушения	много чести	запек, гадене, повръщане
	чести	коремна болка ³ , диспепсия, диария, раздуване на корема, стоматит, сухота в устата
	нечести	възпаление на лигавиците
Хепатобилиарни нарушения	чести	хепатит ⁴
	нечести	остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив ⁵
	нечести	фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болка в гърба, артралгия
	чести	миалгия
	с неизвестна честота	миопатия ⁹ , рабдомиолиза ⁹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	чести	хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	умора, астения
	чести	периферен оток
Изследвания	много чести	повишена алкална фосфатаза в кръвта, намалено тегло
	чести	повишен креатинин в кръвта, повишена AST, повишена ALT
	нечести	повишена гама глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	много чести	фрактури ⁶

¹ Включва застойна сърдечна недостатъчност, белодробно сърце, левокамерна дисфункция

² Включва исхемична болест на сърцето, остър коронарен синдром

³ Включва болка в горната част на корема

⁴ Включва остър хепатит, фулминантен хепатит, чернодробна цитолиза, хепатотоксичност

⁵ Включва обрив, еритем, дерматит, макуло-папулозен обрив, сърбящ обрив

⁶ Включва остеопороза и фрактури, свързани с остеопороза

⁷ Не е наблюдавано с Акеега. Съобщава се в постмаркетинговия опит при монотерапия с нирапариб

⁸ Не е наблюдавано с Акеега. Съобщава се при монотерапия с нирапариб

⁹ Не е наблюдавано с Акеега. Съобщава се в постмаркетинговия опит при монотерапия с абиратерон

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологична токсичност

Реакциите на хематологична токсичност (анемия, тромбоцитопения и неутропения), включително лабораторните находки, са най-честите нежелани реакции, които се дължат на нирапариб (съставка на Акеега). Тези токсични реакции обикновено се проявяват през първите два месеца от лечението, като честотата им намалява с течение на времето.

Следните хематологични параметри са критерии за включване в проучването MAGNITUDE и в други проучвания на Акеега: абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/ μl ; тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/ μl и хемоглобин ≥ 9 g/dl. Хематологичните нежелани реакции се овладяват чрез лабораторно наблюдение и промяна на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Анемия

Анемията е най-честата нежелана реакция (50,0%) и най-често наблюдаваното събитие степен 3-4 (30,2%) в проучването MAGNITUDE. Анемията се появява в началото на терапията (медиана на времето до появата е 59 дни). В проучването MAGNITUDE, прекъсване на приложението има при 22,6%, а намаляване на дозата при 13,7% от пациентите. Двадесет и седем процента от пациентите са получили поне едно кръвопреливане, свързано с анемия. Анемията е довела до преустановяване на лечението при сравнително малък брой пациенти (2,4%).

Тромбоцитопения

В проучването MAGNITUDE 23,1% от лекуваните пациенти съобщават за тромбоцитопения, а 7,5% от пациентите са имали тромбоцитопения 3-4 степен. Медианата на времето от първата доза до първата поява на симптоматика е 56 дни. В проучването MAGNITUDE тромбоцитопенията е овладяна с промяна на дозата (прекъсване на приложението при 10,8% и намаляване на дозата при 2,8%) и трансфузия на тромбоцити (2,4%), когато е подходящо (вж. точка 4.2). Преустановяване на лечението се е наложило при 0,5% от пациентите. В проучването MAGNITUDE 1,4% от пациентите са имали кървене, което не е било животозастрашаващо.

Неутропения

В проучването MAGNITUDE 15,1% от пациентите са имали неутропения, като неутропения 3-4 степен се съобщава при 6,6% от пациентите. Медианата на времето от първата доза до първото съобщение за неутропения е 54 дни. Неутропенията е довела до прекъсване на лечението при 6,6% от пациентите и до намаляване на дозата при 1,4%. Няма случаи на преустановяване на лечението поради неутропения. В проучването MAGNITUDE 0,9% от пациентите са имали съпътстваща инфекция.

Хипертония

Хипертонията е нежелана реакция и при двете съставки на Акеега и пациенти с неконтролирана хипертония (персистиращо систолично артериално налягане [АН] ≥ 160 mmHg или диастолично АН ≥ 100 mmHg) са били изключени от всички проучвания на комбинацията. Хипертония се съобщава при 33% от пациентите, от които 15,6% са имали степен ≥ 3 . Медианата на времето до поява на хипертония е 60,5 дни. Хипертонията се овладява с допълнителни лекарствени продукти.

Пациентите трябва да имат контролирано артериално налягане преди започване на лечението с Акеега и артериалното налягане трябва да се проследява по време на лечението (вж. точка 4.4).

Сърдечни събития

В проучването MAGNITUDE честотата на събития със сърдечни нарушения (всички степени) в хода на лечението (TEAE) е сходна в двете рамена, с изключение на категорията аритмия, където НС са наблюдавани при 13,7% от пациентите в рамото с нирапариб плюс ААП и 7,6% от пациентите в рамото с плацебо плюс ААП (вж. точка 4.4). По-високата честота на аритмии се дължи до голяма степен на събития с палпитации, тахикардии и предсърдни аритмии от ниска степен.

Медианата на времето до поява на събитията, свързани с аритмии, е 105 дни в рамото с нирапариб плюс ААП и 262 дни в рамото с плацебо плюс ААП. Случаите на аритмия отзвучават при 62% от пациентите в рамото с нирапариб плюс ААП и при 63% от участниците в рамото с плацебо плюс ААП.

Честотата на сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност е 2,4% в рамото с нирапариб плюс ААП спрямо 1,9% в рамото с плацебо плюс ААП. Медианата на времето до появата на нежелани събития от специален интерес (AESI) със сърдечна недостатъчност е 206 дни в рамото с нирапариб плюс ААП и 83 дни в рамото с плацебо плюс ААП. Събитията със сърдечна недостатъчност отзвучават при 20% от пациентите в рамото с нирапариб плюс ААП и 25% от пациентите в рамото с плацебо плюс ААП.

Груповият термин исхемична болест на сърцето (включващ предпочитаните термини стенокардия, остър миокарден инфаркт, остър коронарен синдром, нестабилна стенокардия и артериосклероза на коронарна артерия) възниква при 4,2% от пациентите в рамото с нирапариб плюс ААП спрямо 4,3% в рамото с плацебо плюс ААП. Медианата на времето до поява на AESI исхемична болест на сърцето е 538 дни в рамото с нирапариб плюс ААП и 257 дни в рамото с плацебо плюс ААП. Събитията на исхемична болест на сърцето отзвучават при 78% от пациентите в двете рамена.

Хепатотоксичност

Общата честота на хепатотоксичност в проучването MAGNITUDE е сходна за рамената с нирапариб плюс ААП (12,7%) и плацебо плюс ААП (12,8%) (вж. точки 4.2 и 4.4). По-голямата част от тези събития са повишения на аминотрансферазите от ниска степен. Събития степен 3 настъпват при 1,4% от пациентите, а събитие степен 4 възниква само при един пациент (0,5%). Честотата на сериозни нежелани събития (SAE) също е 0,9%. Медианата на времето до поява на хепатотоксичност в проучването MAGNITUDE е 34 дни. Хепатотоксичността е овладяна с прекъсване на приложението при 0,9% и намаляване на дозата при 0,5% от пациентите. В проучването MAGNITUDE 0,5% от пациентите са преустановили лечението поради хепатотоксичност.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с Акеега при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране на Акеега. В случай на предозиране, лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и да лекуват пациентите симптоматично, включително да следят за аритмии, хипокалиемия и признаци и симптоми на задържане на течности. Трябва да се оцени и чернодробната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XK

Механизъм на действие

Акеега е комбинация от нирапариб, инхибитор на поли(АДФ-рибоза) полимеразата (PARP), и абиратеронов ацетат (предлекарство на абиратерон), инхибитор на CYP17, насочен към две онкогенни зависимости при пациенти с mCRPC и мутации в HRR гена.

Нирапариб

Нирапариб е инхибитор на ензимите поли(АДФ-рибоза) полимераза (PARP), PARP-1 и PARP-2, които играят роля за възстановяването на ДНК. *In vitro* проучванията показват, че цитотоксичността, предизвикана от нирапариб, може да включва инхибиране на ензимната активност на PARP и повишено образуване на PARP-ДНК комплекси, което води до увреждане на ДНК, апоптоза и клетъчна смърт.

Абиратеронов ацетат

Абиратеронов ацетат се превръща *in vivo* в абиратерон, инхибитор на биосинтезата на андрогените. По-конкретно, абиратерон селективно инхибира ензима 17 α -хидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17). Този ензим се експресира във и е необходим за биосинтезата на андрогени в туморните тъкани на тестисите, надбъбречните жлези и простатата. CYP17 катализира превръщането на прегненолона и прогестерона в прекурсори на тестостерона, съответно дехидроепиандростерон (DHEA) и андростендион, чрез 17 α -хидроксилиране и разцепване на връзката C17,20. Инхибирането на CYP17 води до повишено производство на минералкортикоиди от надбъбречните жлези (вж. точка 4.4).

Андроген-чувствителният карцином на простатата реагира на лечение, което намалява нивата на андрогените. Андроген-депривационните терапии като например лечението с аналози на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH) или орхиектомия, намаляват производството на андрогени в тестисите, но не засягат производството на андрогени от надбъбреците или в тумора. Лечението с абиратерон намалява серумния тестостерон до неоткриваеми нива (при използване на разпространявани на пазара тестове), когато се прилага заедно с аналози на LHRH (или орхиектомия).

Фармакодинамични ефекти

Абиратеронов ацетат

Абиратерон намалява серумния тестостерон и другите андрогени до нива, по-ниски от тези, постигнати чрез използване само на аналози на LHRH или чрез орхиектомия. Това се дължи на селективното инхибиране на ензима CYP17, необходим за биосинтезата на андрогени.

Клинична ефикасност и безопасност

Първа линия на лечение на пациенти с mCRPC с BRCA 1/2 мутации

Ефикасността на Акеега е установена в MAGNITUDE, рандомизирано плацебо-контролирано многоцентрово клинично проучване фаза 3 при пациенти с mCRPC (проучване 64091742PCR3001).

MAGNITUDE е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3, в което е оценено лечението с комбинацията от нирапариб (200 mg) и абиратеронов ацетат (1 000 mg) плюс преднизон (10 mg) дневно в сравнение със стандарта на лечение ААП. Данните за ефикасност се основават на Кохорта 1, състояща се от 423 пациенти с mCRPC и избрани мутации на гена HRR, които са рандомизирани (1:1) да получават дневно перорално нирапариб плюс ААП (N=212) или плацебо плюс ААП (N=211). Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или смърт.

Включени са пациенти с mCRPC, които не са получавали предходна системна терапия за mCRPC, с изключение на краткотрайно лечение с предходен ААП (до 4 месеца) и продължаваща АДТ. Проби от плазма, кръв и/или туморна тъкан от всички пациенти са изследвани чрез валидирани тестове за секвениране от следващо поколение, за да се определи статуса на мутациите на гена HRR - герминативни и/или соматични. В проучването са включени 225 участници с BRCA1/2 мутации (113 са получили Акеега). В проучването са

включени още 198 пациенти с мутация, различна от BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 са получили Akeega).

Първичната крайна точка е преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS), определена чрез заслепен независим централен рентгенографски преглед (BICR) въз основа на критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST) 1.1 (мекотъканни и тъканни лезии) и критериите на Работната група за рак на простатата-3 (Prostate Cancer Working Group, PCWG-3) (костни лезии). Времето до симптоматична прогресия (TSP), времето до цитотоксична химиотерапия (TCC) и общата преживяемост (OS) са включени като вторични крайни точки за ефикасност.

При цялата HRR популация първичните резултати за ефикасност с медиана на проследяване 18,6 месеца показват статистически значимо подобрение на оценената от BICR rPFS с HR =0,729 (95% CI: 0,556; 956; p=0,0217).

В Таблица 4 са обобщени демографските данни и изходните характеристики на пациентите с BRCA, включени в Кохорта 1 на проучването MAGNITUDE. Медианата на стойността на PSA при поставяне на диагнозата е 41,07 ug/l (диапазон 01-12080). При включване в проучването всички пациенти имат скор на функционален статус по Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status - ECOG PS) 0 или 1. Всички пациенти, които не са били подложени на предварителна орхиектомия, са продължили основната андроген-депривационна терапия с аналог на GnRH.

Таблица 4: Обобщение на демографските данни и изходните характеристики в проучване MAGNITUDE Кохорта 1 (BRCA)

	Общо N=225 n (%)
Възраст (години)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65-74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Медиана	68,0
Диапазон	43-100
Раса	
Бели	162 (72,0)
Азиатци	38 (16,9)
Чернокожи	3 (1,3)
Неизвестна	22 (9,8)
Стратификационни фактори	
Експозиция на химиотерапия на базата на таксани в миналото	55 (24,4)
Експозиция на AR-таргетна терапия в миналото	11 (4,9)
Предходна употреба на ААП	59 (26,2)
Изходни характеристики на заболяването	
Gleason скор ≥ 8	155 (69,2)
Ангажиране на костите	192 (85,3)
Висцерално заболяване (черен дроб, бял дроб, надбъбречна жлеза, други)	48 (21,3)
Стадий на метастазирание при първоначалната диагноза (M1)	120 (53,3)
Медиана на времето от първоначалната диагноза до рандомизирането (години)	2,26
Медиана на времето от mCRPC до първата доза (години)	0,27
ВPI-SF скор на болката на изходно ниво (последен скор преди първата доза)	
0	114 (50,7)
1 до 3	91 (40,4)
> 3	20 (8,9)

Статистически значимо подобрение на оценената от BICR rPFS е наблюдавано при първичния анализ на участници с BRCA, лекувани с нирапариб плюс ААП, в сравнение с участници с BRCA, лекувани с плацебо плюс ААП. Основните резултати за ефикасност в популацията с BRCA са представени в таблица 5. Кривите на Kaplan-Meier за оценената от BICR rPFS в популацията с BRCA е показана на фигура 1..

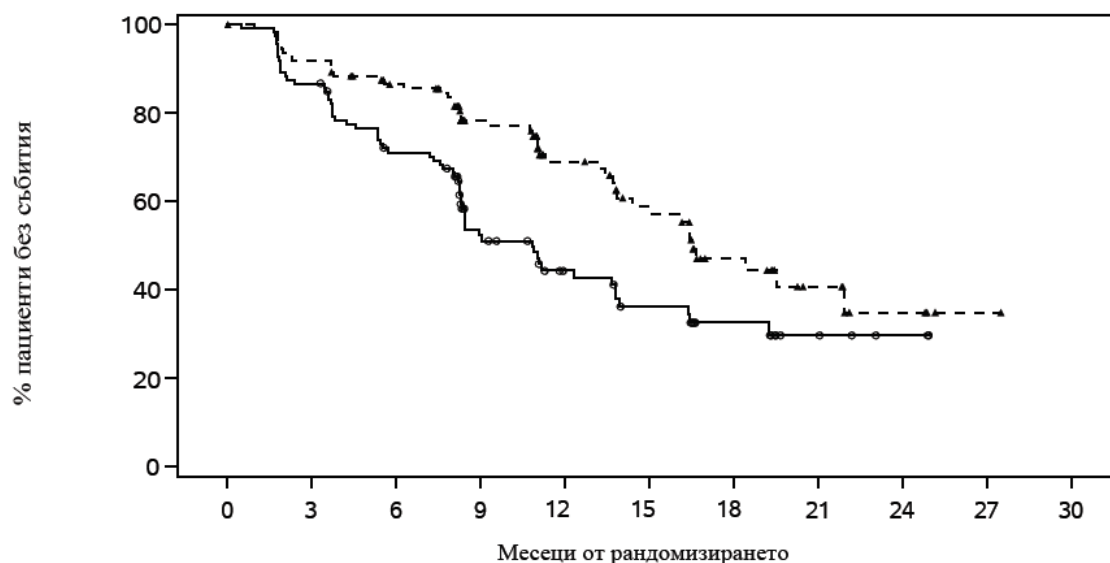
Таблица 5: Резултати за ефикасност в популацията с BRCA от проучване MAGNITUDE

Крайни точки	Акеега (N=113)	Плацебо (N=112)
Преживяемост без рентгенографска прогресия¹		
Събитие на прогресия на заболяването или смърт (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Медиана, месеци (95% CI)	16,6 (13,9-NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Коефициент на риск (95% CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-стойност	0,0014	
Обща преживяемост²		
Коефициент на риск (95% CI)	0,881 (0,582; 1,335)	

¹ Първичен анализ/Междинен анализ (дата на заключване на данните: 08 октомври 2021 г.) с медиана на проследяване 18,6 месеца

² Междинен анализ 2 (дата на заключване на данните: 17 юни 2022 г.) с медиана на проследяване 26,8 месеца
NE = не може да се оцени

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия в популацията с BRCA, оценена от BICR (MAGNITUDE, първичен анализ)



Пациенти в риск

Плацебо + ААП	112	97	77	43	28	20	11	5	2	0	0
Нирапариб + ААП	113	103	90	65	45	31	18	9	4	1	0

—●— Плацебо + ААП - - * - - Нирапариб + ААП

Педиатричната популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Акеега във всички подгрупи на педиатричната популация при злокачествени новообразувания на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на нирапариб и абиратерон не оказва влияние върху експозицията на отделните вещества. AUC и C_{max} за нирапариб и абиратерон са сравними, когато се прилагат като филмирана таблетка Акеега с обичайното количество на активните вещества (100 mg/500 mg) или като комбинация от отделните съставки, в сравнение със съответните експозиции при монотерапия.

Абсорбция

Акеега

При пациенти с mCRPC след прилагане на многократни дози Акеега таблетки на гладно и модифицирани условия на гладно, максималната плазмена концентрация се достига при медиана 3 часа за нирапариб и 1,5 часа за абиратерон.

В проучване за относителна бионаличност максималната (C_{max}) и общата (AUC_{0-72h}) експозиция на абиратерон при пациенти с mCRPC (n=67), лекувани с Акеега филмирани таблетки с по-малко количество на едното активно вещество (2 x 50 mg/500 mg) е 33% и съответно 22% по-високи в сравнение с експозициите при пациенти (n=67), приемащи лекарствените продукти поотделно (100 mg нирапариб капсули и 4 x 250 mg абиратерон ацетат таблетки) (вж. точка 4.2). Интериндивидуалната вариабилност (%CV) в експозициите е съответно 80,4% и 72,9%. Експозицията на нирапариб е сравнима между Акеега филмирани таблетки с по-малко количество на едното активно вещество и лекарствените продукти поотделно.

Нирапариб

Абсолютната бионаличност на нирапариб е приблизително 73%. Нирапариб е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Поради високия пермеабилитет и бионаличност обаче, рискът от клинично значими взаимодействия с лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери, е малко вероятен.

Абиратеронов ацетат

Абиратеронов ацетат бързо се превръща *in vivo* в абиратерон (вж. точка 5.1).

Прилагането на абиратеронов ацетат с храна в сравнение с прилагането му на гладно води до 10 пъти (AUC) и до 17 пъти (C_{max}) увеличение на средната системна експозиция на абиратерон в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Като се имат предвид нормалните вариации в съдържанието и състава на храната, приемането на абиратеронов ацетат по време на хранене може да доведе до силно променливи експозиции. Поради това абиратеронов ацетат не трябва да се приема с храна.

Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ привидният обем на разпределение на нирапариб и абиратерон е съответно 1 117 l и 25 774 l, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение.

Нирапариб

Нирапариб се свързва в умерена степен с протеините в човешката плазма (83,0%), главно със серумния албумин.

Абиратеронов ацетат

Свързването с плазмените протеини на ^{14}C -абиратерон в плазмата при хора е 99,8%.

Биотрансформация

Нирапариб

Нирапариб се метаболизира предимно чрез карбоксилестерази (CEs), като се образува основен неактивен метаболит - M1. При проучване за баланс на масите M1 и M10 (образуваните впоследствие глюкурониди на M1) са основните циркулиращи метаболити. Потенциалът за

инхибиране на CYP3A4 на чревно ниво не е установен при съответните концентрации на нирапариб. Нирапариб слабо индуцира CYP1A2 при високи концентрации *in vitro*.

Абиратеронов ацетат

След перорално приложение на ¹⁴C-абиратеронов ацетат под формата на капсули, абиратеронов ацетат се хидролизира чрез CEs до абиратерон, който след това се подлага на метаболизъм, включващ сулфатиране, хидроксилиране и оксидиране предимно в черния дроб. Абиратерон е субстрат на CYP3A4 и на сулфотрансфераза 2A1 (SULT2A1). По-голямата част от циркулиращата радиоактивност (приблизително 92%) се намира под формата на метаболити на абиратерон. От 15 откриваеми метаболита, всеки от двата основни метаболита, абиратеронов сулфат и N-оксид абиратеронов сулфат, представлява приблизително 43% от общата радиоактивност. Абиратерон е инхибитор на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими CYP2D6 и CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Елиминирание

Акеега

Средното $t_{1/2}$ на нирапариб и абиратерон, когато се прилагат в комбинация, е съответно приблизително 62 часа и 20 часа, а привидният CL/F на нирапариб и абиратерон е съответно 16,7 l/h и 1673 l/h въз основа на популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с mCRPC.

Нирапариб

Нирапариб се елиминира предимно по хепатобилиарен и бъбречен път. След перорално приложение на единична доза 300 mg [¹⁴C]-нирапариб, средно 86,2 % (диапазон 71 % до 91 %) от дозата се откриват в урината и фекалиите до 21 дни. Радиоактивното възстановяване в урината представлява 47,5 % (диапазон 33,4 % до 60,2 %), а във фекалиите - 38,8 % (диапазон 28,3 % до 47,0 %) от дозата. В сборни проби, събирани в продължение на шест дни, 40,0 % от дозата се откриват в урината предимно като метаболити, а 31,6 % от дозата се откриват във фекалиите предимно като непроменен нирапариб. Метаболитът M1 е субстрат на транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion, MATE) MATE 1 и 2.

Абиратеронов ацетат

След перорално приложение на ¹⁴C-абиратеронов ацетат 1 000 mg, приблизително 88% от радиоактивната доза се откриват във фекалиите и приблизително 5% в урината. Основните съединения, присъстващи във фекалиите, са непроменен абиратеронов ацетат и абиратерон (съответно приблизително 55% и 22% от приложената доза).

Ефекти на нирапариб или абиратерон върху транспортерите:

Нирапариб инхибира P-гр слабо с IC₅₀=161 μM. Нирапариб е инхибитор на BCRP, транспортер на органични катиони 1 (OCT1), MATE-1 и 2 със стойности на IC₅₀ съответно 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM и ≤ 0,14 μM. Установено е, че основните метаболити на абиратерон, абиратеронов сулфат и N-оксид абиратеронов сулфат, инхибират транспортера на чернодробния ъптейк - полипептид, транспортиращ органични аниони 1B1 (OATP1B1) и поради това могат да увеличат плазмените експозиции на лекарствените продукти, елиминирани чрез OATP1B1. Липсват клинични данни, които да потвърждават взаимодействие на базата на транспортера OATP1B1.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания, при които пациенти с рак на простатата са получавали нирапариб самостоятелно или нирапариб/AA в комбинация, леката степен на чернодробно увреждане (критерии на NCI-ODWG, n=231) не повлиява експозицията на нирапариб.

В клинично проучване при пациенти с рак, с използване на критериите на NCI-ODWG за класифициране на степента на чернодробно увреждане, AUC_{inf} на нирапариб при пациенти с

умерено чернодробно увреждане (n=8) е 1,56 (90% CI: 1,06 до 2,30) пъти по-голяма от AUC_{inf} на нирапариб при пациенти с нормална чернодробна функция (n=9) след прилагане на единична доза 300 mg.

Фармакокинетиката на абиратерон е изследвана при участници с предшестваща лека (n=8) или умерена (n=8) степен на чернодробно увреждане (съответно клас А и В по Child-Pugh) и при 8 здрави контроли. Системната експозиция на абиратерон след единична перорална доза от 1000 mg се увеличава приблизително 1,11 пъти и 3,6 пъти при участници с вече съществуващо съответно леко и умерено чернодробно увреждане.

В друго проучване фармакокинетиката на абиратерон е изследвана при участници с вече съществуващо тежко (n=8) чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и при 8 здрави контроли с нормална чернодробна функция. AUC на абиратерон се увеличава приблизително 7 пъти, а фракцията на несвързаното активно вещество се увеличава 1,8 пъти при участници с тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Няма клиничен опит от употребата на Акеега при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания, при които пациенти с рак на простатата са получавали нирапариб самостоятелно или нирапариб/АА в комбинация, пациенти с лека (креатининов клирънс 60-90 ml/min, n=337) и умерена (креатининов клирънс 30-60 ml/min, n=114) степен на бъбречно увреждане имат слабо намален клирънс на нирапариб в сравнение с участници с нормална бъбречна функция (до 13% по-висока експозиция при лека степен и 13-14% по-висока експозиция при умерена степен на бъбречно увреждане).

Фармакокинетиката на абиратерон е сравнена при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на стабилна схема на хемодиализа (n=8) спрямо съответни контроли с нормална бъбречна функция (n=8). Системната експозиция на абиратерон след единична перорална доза от 1000 mg не се увеличава при участници с терминална бъбречна недостатъчност на диализа. Няма клиничен опит с употребата на Акеега при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Тегло, възраст и раса

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания, при които пациенти с рак на простатата получават нирапариб или абиратеронов ацетат самостоятелно или в комбинация:

- Телесното тегло не оказва клинично значимо влияние върху експозицията на нирапариб (диапазон на телесното тегло: 43,3-165 kg) и абиратерон (диапазон на телесното тегло: 56,0-135 kg).
- Възрастта не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на нирапариб (възрастов диапазон: 45-90 години) и абиратерон (възрастов диапазон: 19-85 години).
- Няма достатъчно данни, за да се направи заключение за влиянието на расовата принадлежност върху фармакокинетиката на нирапариб и абиратерон.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване фармакокинетиката на Акеега при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Акеега

Не са провеждани неклинични проучвания с Акеега. Неклиничните токсикологични данни се основават на резултатите от проучванията с нирапариб и абиратеронов ацетат поотделно.

Нирапариб

In vitro нирапариб инхибира допаминовия транспортер при нива на концентрация под нивата на експозиция при човека. При мишки, еднократни дози нирапариб повишават вътреклетъчните нива на допамин и на метаболитите в кората на главния мозък. Намалена двигателна активност е наблюдавана в едно от двете проучвания с еднократни дози при мишки. Клиничното значение на тези резултати не е известно. Не е наблюдаван ефект върху поведенческите и/или неврологичните параметри при проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета при изчислени нива на експозиция на ЦНС подобни или по-ниски от очакваните терапевтични нива.

Намалена сперматогенеза е наблюдавана при плъхове и кучета при нива на експозиция по-ниски от терапевтичните нива, която е до голяма степен обратима в рамките на четири седмици след прекратяване на приложението.

Нирапариб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames), но е кластогенен при тест за хромозомни аберации при бозайници *in vitro* и при микронуклеарен тест в костен мозък на плъхове *in vivo*. Тази кластогенност е в съответствие с геномната нестабилност, произтичаща от първичната фармакология на нирапариб, и показва потенциал за генотоксичност при хора.

С нирапариб не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

С нирапариб не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Абиратерон ацетат

При проучвания за токсичност при животни нивата на циркулиращия тестостерон са значително намалени. В резултат на това се наблюдава намаляване на теглото на органите и морфологични и/или хистопатологични промени в репродуктивните органи, надбъбречните жлези, хипофизата и млечните жлези. Всички промени показват пълна или частична обратимост. Промените в репродуктивните органи и андроген-чувствителните органи съответстват на фармакологията на абиратерон. Всички хормонални промени, свързани с лечението, са обратими или отшумяват след 4-седмичен период на възстановяване.

При проучвания за фертилитета при мъжки и женски плъхове абиратерон ацетат намалява фертилитета, което е напълно обратимо за 4 до 16 седмици след спиране на абиратеронов ацетат.

При проучване за токсичност за развитието при плъхове, абиратерон ацетат оказва влияние върху бременността, включително намалява теглото и преживяемостта на фетусите. Наблюдавани са ефекти върху външните гениталии, въпреки че абиратеронов ацетат не е тератогенен.

При тези проучвания за фертилитета и токсичността за развитието, проведени при плъхове, всички ефекти са свързани с фармакологичната активност на абиратерон.

Освен промените в репродуктивните органи, наблюдавани при всички токсикологични проучвания при животни, неклиничните данни не разкриват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Абиратеронов ацетат не е канцерогенен при 6-месечно проучване при трансгенни (Tg.rasH2) мишки. В 24-месечно проучване за канцерогенност при плъхове абиратеронов ацетат увеличава честотата на интерстициални клетъчни неоплазми в тестисите. Тази находка се счита за свързана с фармакологичното действие на абиратерон и е специфична за плъховете. Абиратеронов ацетат не е канцерогенен при женски плъхове.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Активното вещество, абиратерон, представлява екологичен риск за водната среда, особено за рибите (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Натриев лаурилсулфат

Глицеролов монокаприлокапрат

Поли(винилов алкохол)

Талк

Титанов диоксид (E171)

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Натриев лаурил сулфат

Филмово покритие

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Натриев лаурил сулфат

Глицеролов монокаприлокапрат

Поли(винилов алкохол)

Талк

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 56 филмирани таблетки в две картонени опаковки тип „портфейл“, всяка от които съдържа 28 филмирани таблетки в блистер от PVdC/PE/PVC фолио и алуминиево фолио, през което се избутва таблетката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Въз основа на механизма си на действие този лекарствен продукт може да увреди развиващия се фетус. Поради това жените, които са бременни или могат да забременеят, трябва да работят с Акега със защита, напр. ръкавици (вж. точка 4.6).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Този лекарствен продукт може да представлява риск за водната среда (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от шест месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се охарактеризира допълнително ефикасността на Акеега за прилагане в комбинация с преднизон или преднизолон за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) и BRCA 1/2 мутации	първо тримесечие на 2024 г.

(герминативни и/или соматични), при които химиотерапията не е клинично показана, ПРУ трябва да подаде окончателните данни за обща преживяемост и други дългосрочни крайни точки от проучването MAGNITUDE.	
---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 mg/500 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Акеега най-малко два часа след хранене. Не приемайте храна поне един час след приема на Акеега.
Гълтайте таблетките цели. Не разчупвайте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Жени, които са бременни или могат да забременеят, трябва да пипат Акеега с ръкавици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1722/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Akeega 50 mg/500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 50 mg/500 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

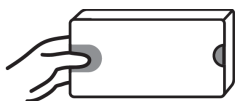
Приемайте Акеега най-малко два часа след хранене. Не приемайте храна поне един час след приема на Акеега.

Гълтайте таблетките цели. Не разчупвайте, не разтрошавяйте и не дъвчете таблетките.

Преди употреба прочетете листовката.

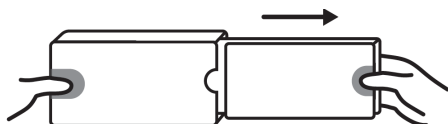
Перорално приложение

(1) Натиснете и задръжте



Натиснете и задръжте

(2) Изтеглете



Изтеглете

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Жени, които са бременни или могат да забременеят, трябва да пипат Акеега с ръкавици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползаните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1722/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акеега 50 mg/500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 50 mg/500 mg (28 дни)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

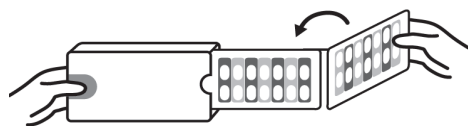
Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

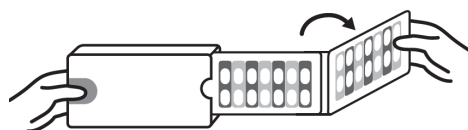
5. ДРУГО

Сгънете, за да затворите



Сгънете, за да затворите

Разгънете, за да отворите



Разгънете, за да отворите

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР 50 mg/500 mg (БЛИСТЕР, запечатан във ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 mg/500 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте Акеега най-малко два часа след хранене. Не приемайте храна поне един час след приема на Акеега.
Гълтайте таблетките цели. Не разчупвайте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Жени, които са бременни или могат да забременеят, трябва да пипат Акеега с ръкавици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1722/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Akeega 100 mg/500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 100 mg/500 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

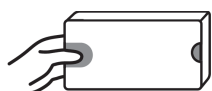
Приемайте Акеега най-малко два часа след хранене. Не приемайте храна поне един час след приема на Акеега.

Гълтайте таблетките цели. Не разчупвайте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.

Преди употреба прочетете листовката.

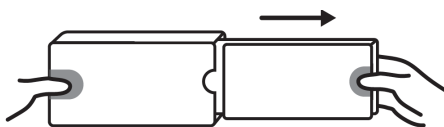
Перорално приложение.

(1) Натиснете и задръжте



Натиснете и задръжте

(2) Изтеглете



Изтеглете

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Жени, които са бременни или могат да забременеят, трябва да пипат Акеега с ръкавици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваните количества в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1722/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акеега 100 mg/500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 100 mg/500 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

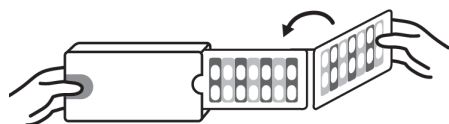
Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

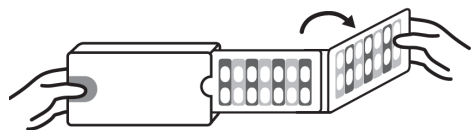
5. ДРУГО

Сгънете, за да затворите



Сгънете, за да затворите

Разгънете, за да отворите



Разгънете, за да отворите

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР 100 mg/500 mg (БЛИСТЕР, запечатан във ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки
нирапариб/абиратеронов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Акеега 50 mg/500 mg филмирани таблетки нирапариб/абиратеронов ацетат (niraparib/abiraterone acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Акеега и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акеега
3. Как да приемате Акеега
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Акеега
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Акеега и за какво се използва

Акеега е лекарство, което съдържа две активни вещества: нирапариб и абиратеронов ацетат, и действа по два начина.

Акеега се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата, които имат промени в определени гени и чийто рак на простатата се е разпространил в други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (нарича се още метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата).

Нирапариб е вид противораково лекарство, наречено инхибитор на PARP. Инхибиторите на PARP блокират ензим, наречен поли [аденозин дифосфат-рибоза] полимераза (PARP). PARP помага на клетките да поправят увредената ДНК. Когато PARP се блокира, раковите клетки не могат да бъде поправят своето ДНК, което води до загиване на туморните клетки и спомага за контрол на рака.

Абиратерон спира производството на тестостерон в организма. Това може да забави растежа на рака на простатата.

Когато приемате това лекарство, Вашият лекар ще Ви предпише и друго лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Това се прави, за да се намали вероятността да получите високо кръвно налягане, да задържате много вода в тялото си (задържане на течности) или да намалее нивата на калий в кръвта Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акеега

Не приемайте Акеега:

- ако сте алергични към нирапариб или абиратеронов ацетат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която е бременна или може да забременее.

- ако имате тежка степен на чернодробно увреждане.
- в комбинация с лечение с радий-223 (който се използва за лечение на рак на простатата). Това е така поради възможността за повишаване на риска от фрактура на костите или смърт.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете или докато приемате това лекарство, ако имате:

- нисък брой кръвни клетки. Признаците и симптомите, за които трябва да внимавате, включват умора, повишена температура или инфекция, както и необичайни синини или кръвене. Акеега може също да понижи броя на кръвните клетки. Вашият лекар ще изследва редовно кръвта Ви по време на лечението.
- високо кръвно налягане, сърдечна недостатъчност или ниско съдържание на калий в кръвта (ниското съдържание на калий в кръвта може да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм), имали сте други проблеми със сърцето или кръвоносните съдове, имате неритмична или ускорена сърдечна дейност, задух, бързо наддаване на тегло или подуване на стъпалата, глезените или краката. Вашият лекар ще измерва редовно кръвното Ви налягане по време на лечението.
- главоболие, промени в зрението, обърканост или припадък. Това може да бъдат признаци на рядка неврологична нежелана реакция, наречена синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES), която е свързана с употребата на нирапариб, активна съставка на Акеега.
- висока температура, умора и други признаци и симптоми на тежка инфекция.
- имате или сте имали в миналото кръвни съсиреци в белите дробове
- чернодробни проблеми
- ниски или високи нива на кръвната захар
- мускулна слабост и/или мускулна болка.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Ако по време на приема на Акеега за дълъг период от време получите нисък брой кръвни клетки, това може да е признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, като миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Вашият лекар може да поиска да изследва костния Ви мозък, за да провери за тези проблеми.

Преди да започнете да приемате Акеега, говорете с Вашия лекар или фармацевт и за:

- ефекта, който Акеега може да окаже върху костите Ви.
- прием на преднизон или преднизолон (друго лекарство, което трябва да приемате заедно с Акеега).

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Проследяване на кръвта

Акеега може да засегне черния Ви дроб, но може да не забележите никакви симптоми на проблеми с черния дроб. Поради това, когато приемате това лекарство, Вашият лекар периодично ще проверява кръвта Ви, за да търси ефекти върху черния дроб.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши. Ако Акеега бъде случайно погълнат от дете или юноша, незабавно ги заведете в болница и вземете със себе си листовката, за да я покажете на лекаря от спешна помощ.

Други лекарства и Акеега

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Акеега може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Акеега.

Лечението с лекарства, които спират производството на тестостерон в организма, може да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм. Уведомете Вашия лекар, ако получавате:

- лекарство за лечение на проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол);
- лекарство, за което е известно, че повишава риска от проблеми със сърдечния ритъм (напр. метадон, използван за облекчаване на болката и като част от детоксикацията при наркотична зависимост, моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици, използвани при сериозни психични заболявания).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-горе лекарства.

Акеега с храна

Това лекарство не трябва да се приема с храна (вижте точка 3 „Прием на Акеега“), тъй като това може да увеличи риска от нежелани реакции.

Бременност и кърмене

Акеега не е предназначен за употреба при жени.

- Това лекарство може да причини увреждане на нероденото дете, ако се приема от бременни жени.
- Жените, които са бременни или могат да забременеят, трябва да носят ръкавици, ако се налага да докосват или боравят с Акеега.

Контрацепция за мъже, прилагащи Акеега

- Ако правите секс с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта. Използвайте контрацепция по време на лечението и в продължение на четири месеца след спирането му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно контрацепцията..
- Ако правите секс с бременна жена, използвайте презерватив, за да предпазите нероденото дете.

Шофиране и работа с машини

Приемът на Акеега може да Ви накара да се чувствате слаби, разконцентрирани, уморени или замаяни. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате и да работите с машини. Необходимо е повишено внимание, когато шофирате или работите с машини.

Акеега съдържа лактоза и натрий

- Акеега съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да вземете това лекарство.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Акеега

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е 200 mg/1 000 mg веднъж дневно.

Прием на Акеега

- Приемайте това лекарство през устата.
- **Не приемайте Акеега с храна.**
- Приемайте таблетките Акеега като единична доза веднъж дневно на празен стомах **най-малко един час преди или поне два часа след хранене** (вижте точка 2, „Акеега с храна“).
- Гълтайте таблетките цели с вода. Не чупете, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките. Това ще осигури възможно най-добро действие на лекарството.
- Акеега се приема с лекарство, наречено преднизон или преднизолон.
 - Приемайте преднизон или преднизолон точно както Ви е казал Вашият лекар.
 - Трябва да приемате преднизон или преднизолон всеки ден, докато приемате Акеега.
 - Може да се наложи промяна на количеството преднизон или преднизолон, което приемате, ако имате спешен медицински проблем. Вашият лекар ще Ви каже, ако е необходимо да промените количеството на приемания от Вас преднизон или преднизолон. Не спирайте да приемате преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Акеега.

Ако сте приели повече от необходимата доза Акеега

Ако сте приели повече таблетки от необходимата доза, свържете се с Вашия лекар. Възможно е да имате повишен риск от нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Акеега

Ако забравите да приемете Акеега, преднизон или преднизолон, вземете обичайната си доза веднага щом си спомните в същия ден.

Ако забравите да приемете Акеега, преднизон или преднизолон за повече от един ден, незабавно говорете с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели приема на Акеега

Не спирайте приема на Акеега, преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Акеега и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Синини или кървене по-дълго от обичайното, ако се нараните - това може да са признаци на нисък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения).

- Недостиг на въздух, силна умора, бледа кожа или учестена сърдечна дейност - това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).
- Повишена температура или инфекция - ниският брой на белите кръвни клетки (неутропения) може да увеличи риска от инфекция. Признаците може да включват повишена температура, втрисане, чувство на слабост или обърканост, кашлица, болка или чувство на парене при уриниране. Някои инфекции може да бъдат сериозни и да доведат до смърт.
- Мускулна слабост, мускулни потрепвания или учестена сърдечна дейност (сърцебиене). Това може да са признаци на ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия).
- повишено ниво на ензима алкална фосфатаза в кръвта

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка) - не се съобщава при употребата на Акеега, но се съобщава при употребата на нирапариб или абиратеронов ацетат (съставки на Акеега)

- Алергична реакция (включително тежка алергична реакция, която може да бъде животозастрашаваща). Признаците включват: надигнат и сърбящ обрив (уртикария) и подуване - понякога на лицето или устата (ангиоедем), затруднено дишане и колапс или загуба на съзнание.
- Внезапно повишаване на кръвното налягане, което може да бъде спешно медицинско състояние, което може да доведе до увреждане на органи или може да бъде животозастрашаващо.

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако получите някакви други нежелани реакции. Те може да включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения), наблюдаван при изследвания на кръвта
- намален апетит
- безсъние
- чувство на замаяност
- задух
- запек
- гадене
- повръщане
- болка в гърба
- болка в ставите
- усещане за силна умора
- усещане за слабост
- загуба на тегло
- фрактури на костите

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- пневмония
- белодробна инфекция (бронхит)
- инфекция на носа и гърлото (назофарингит)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки (лимфопения), наблюдаван при изследвания на кръвта
- високо ниво на вид масти (хипертриглицеридемия) в кръвта
- депресия
- чувство на тревожност
- главоболие
- ускорена сърдечна дейност
- ускорена или неритмична сърдечна дейност (сърцебиене)
- неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене)

- сърдечна недостатъчност, която причинява недостиг на въздух и подуване на краката
- сърдечен инфаркт
- кашлица
- кръвен съсирек, който се придвижва към белите дробове, причинява болка в гърдите и недостиг на въздух
- възпаление на белите дробове
- болки в стомаха
- нарушено храносмилане
- диария
- подуване на корема
- рани в устата
- сухота в устата
- възпаление на черния дроб (хепатит) въз основа на кръвни изследвания
- кожен обрив
- мускулни болки
- кръв в урината
- подуване на дланите, глезените или стъпалата
- повишено ниво на креатинин в кръвта
- повишено ниво на ензима аспартат аминотрансфераза в кръвта
- повишено ниво на ензима аланин аминотрансфераза в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- тежка инфекция (сепсис), която се разпространява от пикочните пътища в целия организъм).
- възпаление на окото (конюнктивит)
- чувство на обърканост
- затруднения в мисленето, запомнянето на информация или решаването на проблеми (когнитивни нарушения)
- промяна във вкуса
- дискомфорт в гърдите, често предизвикан от физическа активност
- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма), което може да бъде признак на проблеми със сърцето
- кървене от носа
- възпаление на лигавицата, например на носа, устата или храносмилателната система
- внезапна чернодробна недостатъчност
- повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина
- повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза в кръвта

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка) – не се съобщават при употребата на Акеега, но се съобщават при употребата на нирапариб или абиратеронов ацетат (съставки на Акеега)

- нисък брой на всички видове кръвни клетки (панцитопения)
- заболяване на мозъка със симптоми, включващи гърчове (припадъци), главоболие, обърканост и промени в зрението (синдром на задна обратима енцефалопатия или PRES), спешно медицинско състояние, което може да доведе до увреждане на органи или да бъде животозастрашаващо
- проблеми с надбъбречните жлези (свързани с проблеми със солта и водата), когато се произвежда твърде малко хормон, което може да доведе до проблеми като слабост, умора, загуба на апетит, гадене, обезводняване и кожни промени
- възпаление на белите дробове, причинено от алергична реакция (алергичен алвеолит)
- мускулно заболяване (миопатия), което може да причини мускулна слабост, скованост или спазми
- разпад на мускулната тъкан (рабдомиолиза), което може да причини мускулни крампи или болки, умора и потъмняване на урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Akeega

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката (блистерното фолио, вътрешната опаковка тип „портфейл“, външната опаковка тип „портфейл“ и картонената опаковка) след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Akeega

- Активните вещества са нирапариб и абиратеронов ацетат. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.
- Другите съставки на ядрото на таблетката са колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, хипромелоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат. Филмовото покритие съдържа черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), натриев лаурилсулфат, глицеролов монокаприлокапрат, поливинилов алкохол, талк и титанов диоксид (E171) (вижте точка 2 „Akeega съдържа лактоза и натрий“)

Как изглежда Akeega и какво съдържа опаковката

Akeega филмирани таблетки са жълтеникаво-оранжеви до жълтеникаво-кафяви овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “N50 A” от едната страна и гладки от другата страна.

Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 56 филмирани таблетки в две картонени опаковки тип „портфейл“ с 28 филмирани таблетки всяка.

Притежател на разрешението за употреба

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Акеега 100 mg/500 mg филмирани таблетки нирапариб/абиратеронов ацетат (niraparib/abiraterone acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Акеега и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акеега
3. Как да приемате Акеега
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Акеега
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Акеега и за какво се използва

Акеега е лекарство, което съдържа две активни вещества: нирапариб и абиратеронов ацетат, и действа по два начина.

Акеега се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата, които имат промени в определени гени и чийто рак на простатата се е разпространил в други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (нарича се още метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата).

Нирапариб е вид противораково лекарство, наречено инхибитор на PARP. Инхибиторите на PARP блокират ензим, наречен поли [аденозин дифосфат-рибоза] полимераза (PARP). PARP помага на клетките да поправят увредената ДНК. Когато PARP се блокира, раковите клетки не могат да поправят своето ДНК, което води до загиване на туморните клетки и спомага за контрол на рака.

Абиратерон блокира производството на тестостерон в организма. Това може да забави растежа на рака на простатата.

Когато приемате това лекарство, Вашият лекар ще Ви предпише и друго лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Това се прави, за да се намали вероятността да получите високо кръвно налягане, да задържате много вода в тялото си (задържане на течности) или да намалее нивата на калий в кръвта Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акеега

Не приемайте Акеега:

- ако сте алергични към нирапариб или абиратеронов ацетат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която е бременна или може да забременее.

- ако имате тежка степен на чернодробно увреждане.
- в комбинация с лечение с радий-223 (който се използва за лечение на рак на простатата). Това е така поради възможността за повишаване на риска от фрактура на костите или смърт.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете или докато приемате това лекарство, ако имате:

- нисък брой кръвни клетки. Признаците и симптомите, за които трябва да внимавате, включват умора, повишена температура или инфекция, както и необичайни синини или кръвене. Акеега може също да понижи броя на кръвните клетки. Вашият лекар ще изследва редовно кръвта Ви по време на лечението.
- високо кръвно налягане, сърдечна недостатъчност или ниско съдържание на калий в кръвта (ниското съдържание на калий в кръвта може да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм), имали сте други проблеми със сърцето или кръвоносните съдове, имате неритмична или ускорена сърдечна дейност, задух, бързо наддаване на тегло или подуване на стъпалата, глезените или краката. Вашият лекар ще измерва редовно кръвното Ви налягане по време на лечението.
- главоболие, промени в зрението, обърканост или припадък. Това може да бъдат признаци на рядка неврологична нежелана реакция, наречена синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES), която е свързана с употребата на нирапариб, активна съставка на Акеега.
- висока температура, умора и други признаци и симптоми на тежка инфекция.
- имате или сте имали в миналото кръвни съсиреци в белите дробове
- чернодробни проблеми
- ниски или високи нива кръвна захар
- мускулна слабост и/или мускулна болка.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Ако по време на приема на Акеега за дълъг период от време получите нисък брой кръвни клетки, това може да е признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, като миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Вашият лекар може да поиска да изследва костния Ви мозък, за да провери за тези проблеми.

Преди да започнете да приемате Акеега, говорете с Вашия лекар или фармацевт и за:

- ефекта, който Акеега може да окаже върху костите Ви.
- прием на преднизон или преднизолон (друго лекарство, което трябва да приемате заедно с Акеега).

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Проследяване на кръвта

Акеега може да засегне черния Ви дроб, но може да не забележите никакви симптоми на проблеми с черния дроб. Поради това, когато приемате това лекарство, Вашият лекар периодично ще проверява кръвта Ви, за да търси ефекти върху черния дроб.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши. Ако Акеега бъде случайно погълнат от дете или юноша, незабавно ги заведете в болница и вземете със себе си тази листовка, за да я покажете на лекаря от спешна помощ.

Други лекарства и Акеега

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Акеега може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Акеега.

Лечението с лекарства, които спират производството на тестостерон в организма, може да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм. Уведомете Вашия лекар, ако получавате:

- лекарство, използвано за лечение на проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол);
- лекарство, за което е известно, че повишава риска от проблеми със сърдечния ритъм (напр. метадон, използван за облекчаване на болката и като част от детоксикацията при наркотична зависимост, моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици, използвани при сериозни психични заболявания).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-горе лекарства.

Акеега с храна

- Това лекарство не трябва да се приема с храна (вижте точка 3 „Прием на Акеега“), тъй като може да увеличи риска от нежелани реакции.

Бременност и кърмене

Акеега не е предназначен за употреба при жени.

- Това лекарство може да причини увреждане на нероденото дете, ако се приема от бременни жени.
- Жените, които са бременни или могат да забременеят, трябва да носят ръкавици, ако се налага да докосват или боравят с Акеега.

Контрацепция за мъже, прилагащи Акеега

- Ако правите секс с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта. Използвайте контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след спирането му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно контрацепцията.
- Ако правите секс с бременна жена, използвайте презерватив, за да предпазите нероденото дете.

Шофиране и работа с машини

Приемът на Акеега може да Ви накара да се чувствате слаби, разконцентрирани, уморени или замаяни. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате и да работите с машини. Необходимо е повишено внимание, когато шофирате или работите с машини.

Акеега съдържа лактоза и натрий

- Акеега съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да вземете това лекарство.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Акеега

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната начална доза е 200 mg/1 000 mg (две таблетки) веднъж на ден.

Прием на Акеега

- Приемайте това лекарство през устата.
- **Не приемайте Акеега с храна.**
- Приемайте таблетките Акеега като единична доза веднъж дневно на празен стомах **най-малко един час преди или поне два часа след хранене** (вижте точка 2, „Акеега и храна“).
- Гълтайте таблетките цели с вода. Не чупете, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките. Това ще осигури възможно най-добро действие на лекарството.
- Акеега се приема с лекарство, наречено преднизон или преднизолон.
 - Приемайте преднизон или преднизолон точно както Ви е казал Вашият лекар.
 - Трябва да приемате преднизон или преднизолон всеки ден, докато приемате Акеега.
 - Може да се наложи промяна на количеството преднизон или преднизолон, което приемате, ако имате спешен медицински проблем. Вашият лекар ще Ви каже, ако е необходимо да промените количеството на приемания от Вас преднизон или преднизолон. Не спирайте да приемате преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Акеега.

Ако сте приели повече от необходимата доза Акеега

Ако сте приели повече таблетки от необходимата доза, свържете се с Вашия лекар. Възможно е да имате повишен риск от нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Акеега

Ако забравите да приемете Акеега, преднизон или преднизолон, вземете обичайната си доза веднага щом си спомните в същия ден.

Ако забравите да приемете Акеега, преднизон или преднизолон за повече от един ден, незабавно говорете с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели приема на Акеега

Не спирайте приема на Акеега, преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Акеега и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Синини или кървене по-дълго от обичайното, ако се нараните - това може да са признаци на нисък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения).

- Недостиг на въздух, силна умора, бледа кожа или учестена сърдечна дейност - това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).
- Повишена температура или инфекция - ниският брой на белите кръвни клетки (неутропения) може да увеличи риска от инфекция. Признаците може да включват повишена температура, втрисане, чувство на слабост или обърканост, кашлица, болка или чувство на парене при уриниране. Някои инфекции може да бъдат сериозни и да доведат до смърт.
- Мускулна слабост, мускулни потрепвания или учестена сърдечна дейност (сърцебиене). Това може да са признаци на ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия).
- повишено ниво на ензима алкална фосфатаза в кръвта

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка) - не се съобщава при употребата на Акеега, но се съобщава при употребата на нирапариб или абиратеронов ацетат (съставки на Акеега)

- Алергична реакция (включително тежка алергична реакция, която може да бъде животозастрашаваща). Признаците включват: надигнат и сърбящ обрив (уртикария) и подуване - понякога на лицето или устата (ангиоедем), което причинява затруднено дишане, и колапс или загуба на съзнание.
- Внезапно повишаване на кръвното налягане, което може да бъде спешно медицинско състояние, което може да доведе до увреждане на органи или може да бъде животозастрашаващо.

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако получите някакви други нежелани реакции. Те може да включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения), наблюдаван при изследвания на кръвта
- намален апетит
- безсъние
- чувство на замаяност
- задух
- запек
- гадене
- повръщане
- болка в гърба
- болка в ставите
- усещане за силна умора
- усещане за слабост
- загуба на тегло
- фрактури на костите

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- пневмония
- белодробна инфекция (bronхит)
- инфекция на носа и гърлото (назофарингит)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки (лимфопения), наблюдаван при изследвания на кръвта
- високо ниво на вид масти (хипертриглицеридемия) в кръвта
- депресия
- чувство на тревожност
- главоболие
- ускорена сърдечна дейност
- ускорена или неритмична сърдечна дейност (сърцебиене)
- неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене)

- сърдечна недостатъчност, която причинява недостиг на въздух и подуване на краката
- сърдечен инфаркт
- кашлица
- кръвен съсирек в белите дробове, причиняващ болка в гърдите и недостиг на въздух
- възпаление на белите дробове
- болки в стомаха
- нарушено храносмилане
- диария
- подуване на корема
- рани в устата
- сухота в устата
- възпаление на черния дроб (хепатит) въз основа на кръвни изследвания
- кожен обрив
- мускулни болки
- кръв в урината
- подуване на дланите, глезените или стъпалата
- повишено ниво на креатинин в кръвта
- повишено ниво на ензима аспартат аминотрансфераза в кръвта
- повишено ниво на ензима аланин аминотрансфераза в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- тежка инфекция (сепсис), която се разпространява от пикочните пътища в целия организъм).
- възпаление на окото (конюнктивит)
- чувство на обърканост
- затруднения в мисленето, запомнянето на информация или решаването на проблеми (когнитивни нарушения)
- промяна във вкуса
- дискомфорт в гърдите, често предизвикан от физическа активност
- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма), което може да бъде признак на проблеми със сърцето
- кръвене от носа
- възпаление на лигавицата, например на носа, устата или храносмилателната система
- внезапна чернодробна недостатъчност
- повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина
- повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза в кръвта

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка) – не се съобщават при употребата на Акеега, но се съобщават при употребата на нирапариб или абиратеронов ацетат (съставки на Акеега)

- нисък брой на всички видове кръвни клетки (панцитопения)
- заболяване на мозъка със симптоми, включващи гърчове (припадъци), главоболие, обърканост и промени в зрението (синдром на задна обратима енцефалопатия или PRES), спешно медицинско състояние, което може да доведе до увреждане на органи или да бъде животозастрашаващо
- проблеми с надбъбречните жлези (свързани с проблеми със солта и водата), когато се произвежда твърде малко хормон, което може да доведе до проблеми като слабост, умора, загуба на апетит, гадене, обезводняване и кожни промени
- възпаление на белите дробове, причинено от алергична реакция (алергичен алвеолит)
- мускулно заболяване (миопатия), което може да причини мускулна слабост, скованост или спазми
- разпад на мускулната тъкан (рабдомиолиза), което може да причини мускулни крампи или болки, умора и потъмняване на урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Акеега

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката (блистерното фолио, вътрешната опаковка тип „портфейл“, външната опаковка тип „портфейл“ и картонената опаковка) след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Акеега

- Активните вещества са нирапариб и абиратеронов ацетат. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg нирапариб и 500 mg абиратеронов ацетат.
- Другите съставки на ядрото на таблетката са колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, хипромелоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат. Филмовото покритие съдържа червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), натриев лаурилсулфат, глицеролов монокаприлокапрат, поливинилов алкохол, талк и титанов диоксид (E171) (вижте точка 2 „Акеега съдържа лактоза и натрий“)

Как изглежда Акеега и какво съдържа опаковката

Акеега филмирани таблетки са оранжеви овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение „N100 A“ от едната страна и гладки от другата страна.

Всяка 28-дневна КАРТОНЕНА ОПАКОВКА съдържа 56 филмирани таблетки в две картонени опаковки ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ с 28 филмирани таблетки всяка.

Притежател на разрешението за употреба

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.