PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Akeega 50 mg/500 mg filmom obalené tablety
Akeega 100 mg/500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Akeega 50 mg/500 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje monohydrát tosylátu niraparibu zodpovedajúci 50 mg niraparibu a 500 mg abiraterón acetátu, čo zodpovedá 446 mg abiraterónu.

Akeega 100 mg/500 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje monohydrát tosylátu niraparibu zodpovedajúci 100 mg niraparibu a 500 mg abiraterón acetátu, čo zodpovedá 446 mg abiraterónu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 241 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Akeega 50 mg/500 mg filmom obalené tablety
Žltooranžové až žltohnedé oválne filmom obalené tablety (22 mm x 11 mm) s vyrazeným označením „N 50 A“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Akeega 100 mg/500 mg filmom obalené tablety
Oranžové oválne filmom obalené tablety (22 mm x 11 mm) s vyrazeným označením „N 100 A“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akeega je indikovaná s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer) a mutáciami (germinatívnymi a/alebo somatickými) v génoch BRCA 1/2, u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba niraparibom a abiraterón acetátom plus prednizón alebo prednizolón sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára so skúsenosťami s liečbou karcinómu prostaty.

Pred začatím liečby s Akeega sa musí stanoviť pozitívny stav BRCA pomocou validovanej testovacej metódy (pozri časť 5.1).

Dávkovanie
Odporúčaná začiatočná dávka Akeega je 200 mg/1 000 mg (dve tablety 100 mg niraparibu/500 mg abiraterón acetátu) ako jednorazová denná dávka každý deň približne v rovnakom čase (pozri „Spôsob podávania“ nižšie). Na zníženie dávky je k dispozícii tableta 50 mg/500 mg.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).

Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu
Akeega sa používa s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

Trvanie liečby
Pacienti sa majú liečiť až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechanie dávky
Ak sa vynechá dávka Akeega, prednizónu alebo prednizolónu, treba ju užiť čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nesmú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Úprava dávky pri nežiaducich reakciách
Nehematologické nežiaduce reakcie
U pacientov, u ktorých sa vyskytnú nehematologické nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa, sa má liečba prerušiť a má sa nasadiť vhodná liečba (pozri časť 4.4). Liečba s Akeega sa nemá obnoviť, kým príznaky toxicity neustúpia na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň.

Hematologické nežiaduce reakcie
U pacientov, u ktorých sa vyvinie hematologická toxicita ≥ 3. stupňa alebo netolerovateľná hematologická toxicita, sa má dávkovanie Akeega radšej prerušiť ako ukončiť a má sa zvážiť podporná liečba. Ak sa hematologická toxicita nevráti na prijateľnú úroveň do 28 dní od prerušenia podávania, liečba s Akeega sa má natrvalo ukončiť.

Odporúčania na úpravu dávky pri trombocytopénii a neutropénii sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčania na úpravu dávky pri trombocytopénii a neutropénii

1. stupeň	Žiadna zmena, zvážte týždenné monitorovanie
2. stupeň	Najmenej týždenne monitorovať a zvážiť pozastavenie podávania Akeega až do návratu hodnôt na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň.[1] Obnoviť podávanie Akeega s odporúčaním týždenného monitorovania počas 28 dní po opätovnom začatí podávania.
≥ 3. stupeň	Prerušiť podávanie Akeega a monitorovať aspoň raz týždenne, kým sa hodnoty trombocytov a neutrofilov nevrátia na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň.[1] Potom obnoviť podávanie Akeega, alebo ak je to opodstatnené, užívať **dve tablety s nižšou silou** (50 mg/500 mg). Odporúča sa týždenné monitorovanie krvného obrazu počas 28 dní po opätovnom začatí podávania alebo začatí podávania dávky **s nižšou silou** (dve tablety 50 mg/500 mg). Pri začatí podávania dávky **s nižšou silou** si pre ďalšie informácie o funkcii pečene prečítajte „Odporúčané monitorovanie“ nižšie.
Druhý výskyt ≥ 3. stupňa	Prerušiť podávanie Akeega a monitorovať aspoň raz týždenne, kým sa hodnoty trombocytov a/alebo neutrofilov nevrátia na 1. stupeň. Ďalšia liečba sa má znovu začať **s dvoma tabletami s nižšou silou (50 mg/500 mg).** Odporúča sa týždenné monitorovanie počas 28 dní po obnovení liečby **Akeega s nižšou silou**. Pri začatí podávania dávky **s nižšou silou** (dve tablety 50 mg/500 mg) si pre ďalšie informácie o funkcii pečene prečítajte „Odporúčané monitorovanie“ nižšie. Ak už pacient užíval **tabletu Akeega s nižšou silou (50 mg/500 mg)**, zvážte ukončenie liečby.

Tretí výskyt ≥ 3. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu.

[1] Počas prerušenia liečby Akeega môže lekár zvážiť podávanie abiraterón acetátu a prednizónu alebo prednizolónu na udržanie dennej dávky abiraterón acetátu (pozri informácie o predpisovaní abiraterón acetátu).

Ďalšie dávkovanie Akeega sa môže obnoviť až vtedy, keď sa toxicita spôsobená trombocytopéniou a neutropéniou zlepší na 1. stupeň alebo sa upraví na východiskovú úroveň. Liečba sa môže obnoviť pri podávaní Akeega s nižšou silou, t. j. 50 mg/500 mg (2 tablety). Najčastejšie nežiaduce reakcie, pozri časť 4.8.

Pri anémii ≥ 3. stupňa sa má liečba Akeega prerušiť a má sa poskytnúť podporná liečba až do návratu hodnôt na ≤ 2. stupeň. Ak anémia pretrváva, na základe klinického posúdenia sa má zvážiť zníženie dávky (dve tablety 50 mg/500 mg). Odporúčania na úpravu dávky pri anémii sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčania na úpravu dávky pri anémii

1. stupeň	Žiadna zmena, zvážte týždenné monitorovanie.
2. stupeň	Minimálne týždenné monitorovanie počas 28 dní, ak východisková anémia bola ≤ 1. stupňa.
≥ 3. stupeň	Prerušiť podávanie Akeega[1] a podávať podpornú liečbu s monitorovaním aspoň raz týždenne, kým nedôjde k zotaveniu na ≤ 2. stupeň. Ak anémia pretrváva, na základe klinického posúdenia sa má zvážiť zníženie dávky [**dve tablety s nižšou silou (50 mg/500 mg)**]. Pri začatí podávania dávky **s nižšou silou** si pre ďalšie informácie o funkcii pečene prečítajte „Odporúčané monitorovanie“ nižšie.
Druhý výskyt ≥ 3. stupňa	Prerušiť podávanie Akeega, podávať podpornú liečbu a monitorovať aspoň raz týždenne, kým nedôjde k zotaveniu na ≤ 2. stupeň. Ďalšia liečba sa má znovu začať **s dvoma tabletami s nižšou silou (50 mg/500 mg).** Odporúča sa týždenné monitorovanie počas 28 dní po obnovení liečby **Akeega s nižšou silou**. Pri začatí podávania dávky **s nižšou silou** si pre ďalšie informácie o funkcii pečene prečítajte „Odporúčané monitorovanie“ nižšie. Ak už pacient užíval **tabletu Akeega s nižšou silou (50 mg/500 mg)**, zvážte ukončenie liečby.
Tretí výskyt ≥ 3. stupňa	Na základe klinického posúdenia zvážte ukončenie liečby Akeega.

[1] Počas prerušenia liečby Akeega môže lekár zvážiť podávanie abiraterón acetátu a prednizónu alebo prednizolónu na udržanie dennej dávky abiraterón acetátu (pozri informácie o predpisovaní abiraterón acetátu).

Hepatotoxicita
U pacientov, u ktorých sa vyvinie hepatotoxicita ≥ 3. stupňa (zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy [ALT] alebo zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy [AST] nad päťnásobok hornej hranice normy [HHN]), sa má liečba s Akeega prerušiť a dôkladne sa má monitorovať funkcia pečene (pozri časť 4.4).

Opätovná liečba sa môže začať až po návrate funkčných pečeňových testov na východiskovú hodnotu pacienta a pri zníženej dávke na úroveň jednej tablety Akeega bežnej sily (zodpovedajúcej 100 mg niraparibu/500 mg abiraterón acetátu). U pacientov, ktorí sú opätovne liečení, sa majú sérové transaminázy monitorovať minimálne každé dva týždne počas troch mesiacov a potom každý mesiac. Ak sa hepatotoxicita znovu objaví pri zníženej dávke 100 mg/500 mg denne (1 tableta), liečba s Akeega sa má ukončiť.

Ak sa u pacientov počas liečby s Akeega objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST na úrovni 20-násobku HHN), liečba sa má natrvalo ukončiť.

Natrvalo ukončite liečbu s Akeega u pacientov, u ktorých dôjde k súbežnému zvýšeniu ALT na viac ako 3 × HHN a celkového bilirubínu na viac ako 2 × HHN v neprítomnosti biliárnej obštrukcie alebo iných príčin, ktoré by boli zodpovedné za súbežné zvýšenie (pozri časť 4.4).

Odporúčané monitorovanie
Kompletný krvný obraz sa má vyšetriť pred začatím liečby, týždenne počas prvého mesiaca, každé dva týždne počas ďalších dvoch mesiacov, jedenkrát mesačne počas prvého roka a potom každý druhý mesiac počas zvyšku liečby, aby sa sledovali klinicky významné zmeny akéhokoľvek hematologického parametra (pozri časť 4.4).

Sérové aminotransferázy a celkový bilirubín sa majú merať pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne jedenkrát za mesiac počas prvého roka a potom každý druhý mesiac počas trvania liečby. Pri začatí podávania dávky s nižšou silou (dve tablety) po prerušení dávky sa má každé dva týždne monitorovať funkcia pečene počas šiestich týždňov z dôvodu rizika zvýšenej expozície abiraterónu (pozri časť 5.2), a to pred pokračovaním pravidelného monitorovania. Sérový draslík sa má sledovať jedenkrát mesačne počas prvého roka a potom každý druhý mesiac počas trvania liečby (pozri časť 4.4).

Monitorovanie krvného tlaku sa má vykonávať jedenkrát za týždeň počas prvých dvoch mesiacov, jedenkrát za mesiac počas prvého roka a potom každý druhý mesiac počas trvania liečby.

U pacientov s už existujúcou hypokaliémiou alebo u pacientov, u ktorých sa objaví hypokaliémia počas liečby s Akeega, zvážte udržiavanie hladiny draslíka na úrovni ≥ 4,0 mM.

Špeciálne skupiny pacientov
Starší pacienti
U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (trieda A podľa Childa-Pugha). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacerých dávok Akeega podávanej pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha). Nie je možné predvídať žiadnu úpravu dávky. Použitie Akeega sa má opatrne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých má prínos jednoznačne prevážiť možné riziko (pozri časti 4.4 a 5.2). Akeega je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Nie je nutná úprava dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, hoci pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek je potrebné dôsledne sledovať bezpečnostné udalosti vzhľadom na možnosť zvýšenej expozície niraparibu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Akeega u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu podstupujúcich hemodialýzu. Akeega sa môže používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek iba vtedy, ak prínos preváži potenciálne riziko, a pacient má byť starostlivo sledovaný z hľadiska funkcie obličiek a nežiaducich udalostí (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia
Použitie Akeega sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania
Akeega je určená na perorálne použitie.
Tablety sa musia užívať ako jednorazová dávka jedenkrát denne. Akeega sa má užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Na dosiahnutie optimálnej absorpcie sa tablety Akeega musia prehltnúť celé a zapiť vodou, nesmú sa lámať, drviť ani žuť.

Opatrenie, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom alebo pred jeho podaním
Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť, majú pri manipulácii s tabletami používať rukavice (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

Ťažká porucha funkcie pečene [trieda C podľa Childa-Pugha (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)].

Akeega plus prednizón alebo prednizolón je kontraindikovaná v kombinácii s liečbou Ra-223.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické nežiaduce reakcie
U pacientov liečených s Akeega boli hlásené hematologické nežiaduce reakcie (trombocytopénia, anémia a neutropénia) (pozri časť 4.2).

Odporúča sa kompletné vyšetrenie krvného obrazu týždenne počas prvého mesiaca, každé dva týždne počas ďalších dvoch mesiacov, jedenkrát mesačne počas prvého roka a potom každý druhý mesiac počas zvyšku liečby, aby sa sledovali klinicky významné zmeny akéhokoľvek hematologického parametra počas liečby pacienta (pozri časť 4.2).

Na základe individuálnych laboratórnych hodnôt môže byť opodstatnené týždenné monitorovanie počas druhého mesiaca.

Ak sa u pacienta objaví závažná pretrvávajúca hematologická toxicita vrátane pancytopénie, ktorá neustúpi do 28 dní po prerušení liečby, liečba s Akeega sa má ukončiť.

Vzhľadom na riziko trombocytopénie sa iné lieky, o ktorých je známe, že znižujú počet trombocytov, majú u pacientov užívajúcich Akeega používať s opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Pri začatí podávania dávky s nižšou silou (dve tablety), po prerušení dávky z dôvodu hematologických nežiaducich reakcií, sa má monitorovať funkcia pečene každé dva týždne počas šiestich týždňov z dôvodu rizika zvýšenej expozície abirateránu (pozri časť 5.2), a to pred pokračovaním pravidelného monitorovania (pozri časť 4.2).

Hypertenzia
Akeega môže spôsobiť hypertenziu a pred začatím liečby s Akeega má byť už existujúca hypertenzia primerane pod kontrolou. Krvný tlak sa má monitorovať aspoň jedenkrát za týždeň počas dvoch mesiacov, potom jedenkrát mesačne počas prvého roka a následne každý druhý mesiac počas liečby s Akeega.

Hypokaliémia, retencia tekutín a kardiovaskulárne nežiaduce reakcie spôsobené nadbytkom mineralokortikoidov
Akeega môže spôsobiť hypokaliémiu a retenciu tekutín (pozri časť 4.8) v dôsledku zvýšených hladín mineralokortikoidov spôsobených inhibíciou CYP17 (pozri časť 5.1). Súbežné podávanie kortikosteroidu potláča stimuláciu adrenokortikotropného hormónu (ACTH), čo vedie k zníženiu výskytu a závažnosti týchto nežiaducich reakcií. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov, ktorých základný zdravotný stav by mohol byť ohrozený hypokaliémiou (napr. pacienti užívajúci srdcové glykozidy) alebo retenciou tekutín (napr. pacienti so zlyhávaním srdca, ťažkou alebo nestabilnou angínou pektoris, nedávnym infarktom myokardu alebo komorovou arytmiou a pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek). U pacientov s hypokaliémiou sa v súvislosti s liečbou s Akeega pozorovalo predĺženie QT intervalu. Hypokaliémia a retencia tekutín sa majú korigovať a kontrolovať.

Pred liečbou pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhávania srdca (napr. anamnéza zlyhávania srdca alebo srdcových príhod, ako je ischemická choroba srdca) sa má liečiť zlyhávanie srdca a optimalizovať srdcová funkcia. Retencia tekutín (prírastok hmotnosti, periférny edém) a ďalšie prejavy a príznaky kongestívneho zlyhávania srdca sa majú monitorovať každé dva týždne počas troch mesiacov, potom každý mesiac a abnormality sa majú korigovať. Akeega sa má používať opatrne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze.

U pacientov, ktorí dostávajú Akeega, sa má optimalizovať liečba srdcových rizikových faktorov (vrátane hypertenzie, dyslipidémie a diabetu) a títo pacienti sa majú monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov srdcového ochorenia.

Abiraterón acetát, zložka Akeega, zvyšuje hladiny mineralokortikoidov a nesie so sebou riziko kardiovaskulárnych príhod. Nadbytok mineralokortikoidov môže spôsobiť hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín. Predchádzajúca expozícia androgénnej deprivačnej terapii (ADT), ako aj pokročilý vek predstavujú ďalšie riziká pre kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Zo štúdie MAGNITUDE boli vylúčení pacienti s klinicky významným ochorením srdca, ktoré sa prejavilo infarktom myokardu, arteriálnymi a venóznymi trombotickými príhodami v posledných šiestich mesiacoch, závažnou alebo nestabilnou angínou pektoris alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV podľa NYHA alebo s hodnotou ejekčnej frakcie srdca < 50 %. Pacienti s anamnézou zlyhávania srdca majú byť klinicky optimalizovaní a má sa u nich začať vhodná liečba príznakov. Ak dôjde ku klinicky významnému zníženiu srdcovej funkcie, má sa zvážiť ukončenie liečby Akeega.

Infekcie
V štúdii MAGNITUDE sa závažné infekcie vrátane infekcií COVID-19 s fatálnym koncom vyskytovali častejšie u pacientov liečených Akeega. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky infekcie. Závažné infekcie sa môžu vyskytnúť pri absencii neutropénie a/alebo leukopénie.

Pľúcna embólia (PE)
V štúdii MAGNITUDE boli prípady PE hlásené s vyššou frekvenciou u pacientov liečených Akeega v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov s predchádzajúcou anamnézou PE alebo venóznej trombózy môže byť vyššie riziko ďalšieho výskytu. Pacienti majú byť monitorovaní z hľadiska klinických prejavov a príznakov PE. Ak sa vyskytnú klinické príznaky PE, pacienti sa majú okamžite vyšetriť a následne sa má nasadiť vhodná liečba.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)
PRES je zriedkavé reverzibilné neurologické ochorenie, ktoré sa môže prejavovať rýchlo sa vyvíjajúcimi príznakmi vrátane záchvatov, bolesti hlavy, zmeneného duševného stavu, porúch videnia alebo kortikálnej slepoty, s pridruženou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacími metódami mozgu, najlepšie magnetickou rezonanciou (MRI).

Boli hlásené prípady PRES u pacientok, ktoré dostávali 300 mg niraparibu (zložka Akeega) ako monoterapiu v populácii pacientok s rakovinou vaječníkov. V štúdii MAGNITUDE neboli medzi pacientmi s karcinómom prostaty liečenými 200 mg niraparibu hlásené žiadne prípady PRES.

V prípade PRES sa má liečba s Akeega natrvalo ukončiť a má sa zaviesť vhodná liečba.

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene
Hepatotoxicita bola uznaná ako dôležité identifikované riziko pre abiraterón acetát, ktorý je zložkou Akeega. Mechanizmus hepatotoxicity abiraterón acetátu nie je úplne objasnený. Pacienti so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikácia NCI) a pacienti s poruchou triedy B a C podľa Childa-Turcottea-Pugha boli zo štúdií s kombinovanou liečbou s Akeega vylúčení.

V štúdii MAGNITUDE a vo všetkých klinických štúdiách s kombinovanou liečbou sa riziko hepatotoxicity znížilo vylúčením pacientov s hepatitídou alebo významnými abnormalitami funkčných testov pečene (celkový bilirubín v sére > 1,5 × HHN alebo priamy bilirubín > 1 × HHN a AST alebo ALT > 3 × HHN) na začiatku liečby.

V klinických štúdiách sa vyskytli výrazné zvýšenia pečeňových enzýmov, ktoré viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby, hoci boli zriedkavé (pozri časť 4.8). Hladiny aminotransferáz a celkového bilirubínu v sére sa majú merať pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac. Pri začatí podávania dávky s nižšou silou (dve tablety), po prerušení dávky sa má každé dva týždne monitorovať funkcia pečene počas šiestich týždňov z dôvodu rizika zvýšenej expozície abiraterónu (pozri časť 5.2), a to pred pokračovaním pravidelného monitorovania. Ak sa objavia klinické príznaky alebo prejavy naznačujúce hepatotoxicitu, je potrebné okamžite zmerať sérové transaminázy. Vývoj zvýšených aminotransferáz u pacientov liečených Akeega sa má okamžite riešiť prerušením liečby. Ak kedykoľvek stúpne ALT alebo AST nad 5-násobok HHN, liečba s Akeega sa má prerušiť a starostlivo sa má sledovať funkcia pečene. Opätovná liečba sa môže začať až po návrate funkčných pečeňových testov na východiskovú hodnotu pacienta a pri zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov so zvýšenými hodnotami ALT alebo AST na > 20 × HHN. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých dôjde k súbežnému zvýšeniu ALT na > 3 × HHN a celkového bilirubínu na > 2 × HHN v neprítomnosti biliárnej obštrukcie alebo iných príčin, ktoré by boli zodpovedné za súbežné zvýšenie.

Ak sa u pacientov kedykoľvek počas liečby objaví závažná hepatotoxicita (hladina ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečba s Akeega sa má natrvalo ukončiť.

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou boli z klinických štúdií vylúčení, preto nie sú k dispozícii údaje, ktoré by podporovali použitie Akeega v tejto populácii.

Preukázalo sa, že stredne ťažká porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha alebo ktorákoľvek z hodnôt AST a TB > 1,5 x – 3 x ULN) zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu a niraparibu (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacerých dávok Akeega podávanej pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Použitie Akeega sa má opatrne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých má prínos jednoznačne prevážiť možné riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). Akeega sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Hypoglykémia
Boli hlásené prípady hypoglykémie, keď sa abiraterón acetát (zložka Akeega) plus prednizón alebo prednizolón podávali pacientom so stanovenou diagnózou diabetu, ktorí užívali pioglitazón alebo repaglinid (metabolizované CYP2C8) (pozri časť 4.5). U pacientov s diabetom je preto potrebné sledovať hladinu cukru v krvi.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia (MDS/AML)
MDS/AML, vrátane prípadov s fatálnym koncom, boli hlásené v štúdiách rakoviny vaječníkov u pacientok, ktoré dostávali 300 mg niraparibu (zložka Akeega).

U pacientov liečených 200 mg niraparibu a 1 000 mg abiraterón acetátu plus prednizón alebo prednizolón sa nepozorovali žiadne prípady MDS/AML.

Pri podozrení na MDS/AML alebo dlhotrvajúcu hematologickú toxicitu, ktorá neustúpila po prerušení liečby alebo znížení dávky, treba pacienta odoslať na ďalšie vyšetrenie k hematológovi. Ak sa potvrdí MDS a/alebo AML, liečba s Akeega sa má natrvalo ukončiť a pacient sa má primerane liečiť.

Vysadenie kortikosteroidov a pokrytie stresových situácií
Ak sa pacientom vysadí prednizón alebo prednizolón, odporúča sa opatrnosť a monitorovanie z hľadiska adrenokortikálnej insuficiencie. Ak sa po vysadení kortikosteroidov pokračuje v podávaní Akeega, pacienti sa majú monitorovať kvôli príznakom nadbytku mineralokortikoidov (pozri informácie vyššie).

U pacientov užívajúcich prednizón alebo prednizolón, ktorí sú vystavení mimoriadne stresovej situácii, môže byť pred stresovou situáciou, počas nej a po nej indikovaná zvýšená dávka kortikosteroidov.

Hustota kostí
U mužov s metastatickým pokročilým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť znížená hustota kostí. Použitie abiraterón acetátu (zložka Akeega) v kombinácii s glukokortikoidom by mohlo tento účinok zvýšiť.

Zvýšená početnosť zlomenín a úmrtnosť v kombinácii s chloridom rádnatým (Ra) 223
Liečba s Akeega a prednizónom alebo prednizolónom v kombinácii s liečbou Ra-223 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) z dôvodu zvýšeného rizika zlomenín a tendencie k zvýšenej úmrtnosti u asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov s karcinómom prostaty, ako sa pozorovalo v klinických štúdiách s abiraterón acetátom, zložkou Akeega.

Odporúča sa, aby sa následná liečba Ra-223 nezačala najmenej päť dní po poslednom podaní Akeega v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.

Hyperglykémia
Používanie glukokortikoidov by mohlo zvýšiť hyperglykémiu, preto sa má u pacientov s diabetom často merať hladina cukru v krvi.

Účinky na kostrové svalstvo
U pacientov liečených s Akeega sa nepozorovali prípady myopatie a rabdomyolýzy. V štúdiách s abiraterón acetátom (zložka Akeega) v monoterapii sa väčšina prípadov vyvinula počas prvých šiestich mesiacov liečby a po vysadení abiraterón acetátu došlo k zotaveniu. U pacientov súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s myopatiou/rabdomyolýzou, sa odporúča opatrnosť.

Interakcie s inými liekmi
Z dôvodu rizika zníženej expozície abiraterónu sa počas liečby treba vyhnúť používaniu silných induktorov CYP3A4 okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.5)

Laktóza a sodík
Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy lebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie
Nebola vykonaná žiadna klinická štúdia hodnotiaca liekové interakcie s použitím Akeega. Interakcie, ktoré boli identifikované v štúdiách s jednotlivými zložkami Akeega (niraparib alebo abiraterón acetát), určujú interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri použití Akeega.

Účinky iných liekov na niraparib alebo abiraterón acetát
Induktory a inhibítory CYP3A4
Abiraterón je substrátom CYP3A4.V klinickej štúdii so zdravými jedincami, ktorí boli predliečení silným induktorom CYP3A4 rifampicínom v dávke 600 mg denne počas šiestich dní, po ktorom nasledovala jednorazová dávka abiraterón acetátu 1 000 mg, sa priemerná plazmatická AUC_{∞} abiraterónu znížila o 55 %. Používaniu silných induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa počas liečby s Akeega treba vyhnúť okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.4).

V samostatnej klinickej štúdii u zdravých jedincov nemalo súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, klinicky významný vplyv na farmakokinetiku abiraterónu.

Účinky niraparibu alebo abiraterón acetátu na iné lieky
Substráty CYP2D6
Abiraterón je inhibítorom CYP2D6. V klinickej štúdii na stanovenie účinkov abiraterón acetátu plus prednizónu (AAP) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC_{24} dextrorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %. Má sa zvážiť zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, desipramín, venlafaxín, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol.

Substráty CYP2C8
Abiraterón je inhibítorom CYP2C8. V klinickej štúdii so zdravými jedincami sa AUC pioglitazónu, ktorý je substrátom CYP2C8, zvýšila o 46 % a AUC pre M-III a M-IV, aktívne metabolity pioglitazónu, sa v oboch prípadoch znížila o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednou dávkou 1 000 mg abiraterón acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiacej so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa používa súbežne s Akeega, kvôli zložke abiraterón acetát. Príkladmi liekov metabolizovaných CYP2C8 sú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

Farmakodynamické interakcie
Akeega s očkovacími látkami alebo imunosupresívami nebola skúmaná.

Údaje o niraparibe v kombinácii s cytotoxickými liekmi sú obmedzené. Ak sa Akeega používa v kombinácii so živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami, imunosupresívami alebo s inými cytotoxickými liekmi, je potrebné postupovať opatrne.

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval
Vzhľadom na to, že androgénna deprivačná liečba môže predlžovať QT interval, odporúča sa opatrnosť pri podávaní Akeega s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať torsades de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napríklad chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napríklad amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká atď.

Použitie so spironolaktónom
Spironolaktón sa viaže na androgénny receptor a môže zvýšiť hladinu prostatického špecifického antigénu (PSA). Použitie s Akeega sa neodporúča (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Nie je známe, či sú zložky Akeega alebo ich metabolity prítomné v ejakuláte.

Počas liečby a štyri mesiace po poslednej dávke Akeega:
- Vyžaduje sa použitie kondómu, ak pacient žije sexuálne s tehotnou ženou.
- Ak pacient žije sexuálne so ženou vo fertilnom veku, vyžaduje sa použitie kondómu spolu s inou účinnou antikoncepciou.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita
Akeega nie je určená na použitie u žien (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Akeega u tehotných žien. Akeega má potenciál spôsobiť poškodenie plodu na základe mechanizmu účinku oboch zložiek a zistení zo štúdií na zvieratách s abiraterón acetátom. Vývojové a reprodukčné toxikologické štúdie na zvieratách sa s niraparibom nevykonávali (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Akeega nie je určená na použitie u žien.

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o fertilite pri používaní Akeega. V štúdiách na zvieratách sa pri niraparibe alebo abiraterón acetáte znížila fertilita samcov, ale tieto účinky boli po ukončení liečby reverzibilné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Akeega má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú Akeega, sa môže vyskytnúť asténia, únava, závrat alebo ťažkosti so sústredením. Pacienti majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Celkový bezpečnostný profil Akeega je založený na údajoch z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3, MAGNITUDE, kohorta 1 (N = 212). Najčastejšími nežiaducimi reakciami všetkých stupňov, ktoré sa vyskytli u > 10 % pacientov v liečebnom ramene s niraparibom plus AAP, boli anémia (50,0 %), hypertenzia (33,0 %), zápcha (33,0 %), únava (29,7 %), nevoľnosť (24,5 %), trombocytopénia (23,1 %), dyspnoe (17,9 %), bolesť chrbta (17,0 %), znížená chuť do jedla (15,6 %), neutropénia (15,1 %), artralgia (15,1 %), vracanie (14,6 %), hypokaliémia (13,7 %), závrat (12,7 %), nespavosť (11,3 %), hyperglykémia (11,8 %) a infekcia močových ciest (10,4 %). Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa boli anémia (30,2 %), hypertenzia (15,6 %), trombocytopénia (7,5 %), neutropénia (6,6 %) a zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi (5,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcie močových ciest
	časté	pneumónia, bronchitída, nazofaryngitída
	menej časté	urosepsa, konjunktivitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, trombocytopénia, neutropénia, leukopénia
	časté	lymfopénia
	neznáme	pancytopénia[7]
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivenosť (vrátane anafylaxie)[7]
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypokaliémia
	časté	hypertriglyceridémia
Psychické poruchy	veľmi časté	nespavosť
	časté	depresia, úzkosť
	menej časté	stav zmätenosti, poruchy kognitívnych funkcií[8]
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat
	časté	bolesť hlavy
	menej časté	dysgeúzia

	neznáme	syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)[7]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	tachykardia, palpitácie, atriálna fibrilácia, zlyhávanie srdca[1], infarkt myokardu
	menej časté	angína pektoris[2], predĺženie QT intervalu
Poruchy ciev	veľmi časté	hypertenzia
	neznáme	hypertenzná kríza[7]
Poruchy endokrinného systému	neznáme	adrenálna insuficiencia[9]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	dyspnoe
	časté	kašeľ, pľúcna embólia, pneumonitída
	menej časté	epistaxa
	neznáme	alergická alveolitída[9]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	zápcha, nevoľnosť, vracanie
	časté	bolesť brucha[3], dyspepsia, hnačka, abdominálna distenzia, stomatitída, sucho v ústach
	menej časté	zápal sliznice
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hepatitída[4]
	menej časté	akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka[5]
	menej časté	fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť chrbta, artralgia
	časté	myalgia
	neznáme	myopatia[9], rabdomyolýza[9]
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava, asténia
	časté	periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, pokles hmotnosti
	časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT
	menej časté	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	veľmi časté	zlomeniny[6]

1 Zahŕňa kongestívne zlyhávanie srdca, cor pulmonale, dysfunkciu ľavej komory
2 Zahŕňa ischemickú chorobu srdca, akútny koronárny syndróm
3 Zahŕňa bolesť v hornej časti brucha
4 Zahŕňa akútnu hepatitídu, fulminantnú hepatitídu, hepatálnu cytolýzu, hepatotoxicitu
5 Zahŕňa vyrážku, erytém, dermatitídu, makulopapulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku
6 Zahŕňa osteoporózu a zlomeniny súvisiace s osteoporózou
7 Nepozorované pri Akeega. Hlásené po uvedení lieku na trh pri monoterapii niraparibom
8 Nepozorované pri Akeega. Hlásené pri monoterapii niraparibom
9 Nepozorované pri Akeega. Hlásené po uvedení lieku na trh pri monoterapii abiraterónom

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické toxicity

Najčastejšími nežiaducimi reakciami spôsobenými niraparibom (zložka Akeega) sú hematologické toxicity (anémia, trombocytopénia a neutropénia) vrátane laboratórnych nálezov. Tieto toxicity sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvých dvoch mesiacov liečby, pričom ich výskyt sa časom znižoval.

V štúdii MAGNITUDE a v ďalších štúdiách s Akeega boli kritériami zaradenia nasledujúce hematologické parametre: absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥ 1 500 buniek/µl; trombocytov ≥ 100 000 buniek/µl a hemoglobín ≥ 9 g/dl. Hematologické nežiaduce reakcie sa riešili laboratórnym monitorovaním a úpravou dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Anémia
Anémia bola najčastejšou nežiaducou reakciou (50,0 %) a najčastejšie pozorovanou udalosťou 3. až 4. stupňa (30,2 %) v štúdii MAGNITUDE. Anémia sa vyskytla vo včasnej fáze liečby (medián času do nástupu 59 dní). V štúdii MAGNITUDE sa zaznamenalo prerušenie dávky u 22,6 % a zníženie dávky u 13,7 % pacientov. Dvadsaťsedem percent pacientov dostalo aspoň jednu transfúziu súvisiacu s anémiou. Anémia bola dôvodom prerušenia liečby u relatívne malého počtu pacientov (2,4 %).

Trombocytopénia
V štúdii MAGNITUDE hlásilo 23,1 % liečených pacientov trombocytopéniu, pričom 7,5 % pacientov malo trombocytopéniu 3. až 4. stupňa. Medián času od prvej dávky do prvého výskytu bol 56 dní. V štúdii MAGNITUDE sa trombocytopénia riešila úpravou dávky (prerušenie u 10,8 % a zníženie u 2,8 %) a transfúziou trombocytov (2,4 %), ak to bolo vhodné (pozri časť 4.2). K ukončeniu liečby došlo u 0,5 % pacientov. V štúdii MAGNITUDE sa u 1,4 % pacientov vyskytla príhoda krvácania neohrozujúca život.

Neutropénia
V štúdii MAGNITUDE sa u 15,1 % pacientov vyskytla neutropénia, pričom neutropénia 3. až 4. stupňa bola hlásená u 6,6 % pacientov. Medián času od prvej dávky po prvé hlásenie neutropénie bol 54 dní. Neutropénia viedla k prerušeniu liečby u 6,6 % pacientov a k zníženiu dávky u 1,4 %. Nevyskytlo sa žiadne prerušenie liečby z dôvodu neutropénie. V štúdii MAGNITUDE malo 0,9 % pacientov súbežnú infekciu.

Hypertenzia
Hypertenzia je nežiaducou reakciou pre obe zložky Akeega a pacienti s nekontrolovanou hypertenziou (pretrvávajúci systolický krvný tlak [KT] ≥ 160 mmHg alebo diastolický KT ≥ 100 mmHg) boli vylúčení zo všetkých štúdií s kombinovanou liečbou. Hypertenzia bola hlásená u 33 % pacientov, z ktorých 15,6 % malo ≥ 3. stupeň. Medián času do vzniku hypertenzie bol 60,5 dňa. Hypertenzia bola liečená prídavnými liekmi.

Pacienti majú mať pred začatím liečby s Akeega krvný tlak pod kontrolou a počas liečby sa má krvný tlak monitorovať (pozri časť 4.4).

Srdcové príhody
V štúdii MAGNITUDE bol výskyt TEAE (nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou) vo forme srdcových porúch (všetky stupne) podobný v oboch ramenách s výnimkou kategórie arytmie, kde sa nežiaduce udalosti pozorovali u 13,7 % pacientov v ramene s niraparibom plus AAP a u 7,6 % pacientov v ramene s placebom plus AAP (pozri časť 4.4). Vyššia frekvencia arytmií bola do veľkej miery spôsobená udalosťami nízkeho stupňa palpitácií, tachykardií a predsieňových arytmií.

Medián času do výskytu príhod arytmií bol 105 dní v ramene s niraparibom plus AAP a 262 dní v ramene s placebom plus AAP. Prípady arytmie sa vyriešili u 62 % pacientov v ramene s niraparibom plus AAP a u 63 % subjektov v ramene s placebom plus AAP.

Výskyt zlyhávania srdca, akútneho zlyhávania srdca, chronického zlyhávania srdca, kongestívneho zlyhávania srdca bol 2,4 % v ramene s niraparibom plus AAP oproti 1,9 % v ramene s placebom plus AAP. Medián času do výskytu AESI (nežiaduce udalosti vyžadujúce si osobitnú pozornosť, adverse events of special interest) zlyhávania srdca bol 206 dní v ramene s niraparibom plus AAP a 83 dní v ramene s placebom plus AAP. Prípady zlyhávania srdca sa vyriešili u 20 % pacientov v ramene s niraparibom plus AAP a u 25 % pacientov v ramene s placebom plus AAP.

Skupinový termín ischemická choroba srdca (zahŕňal preferované termíny angína pektoris, akútny infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, nestabilná angína pektoris a arteriosklerózа koronárnych artérií) sa vyskytol u 4,2 % v ramene s niraparibom plus AAP oproti 4,3 % v ramene s placebom plus AAP. Medián času do výskytu AESI ischemickej choroby srdca bol 538 dní v ramene s niraparibom plus AAP a 257 dní v ramene s placebom plus AAP. Prípady ischemickej choroby srdca boli vyriešené u 78 % pacientov v oboch ramenách.

Hepatotoxicita
Celkový výskyt hepatotoxicity v štúdii MAGNITUDE bol podobný v ramenách s niraparibom plus AAP (12,7 %) a s placebom plus AAP (12,8 %) (pozri časti 4.2 a 4.4). Väčšina týchto udalostí predstavovala zvýšenie aminotransferáz nízkeho stupňa. Udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 1,4 % pacientov a udalosť 4. stupňa sa vyskytla len u jedného pacienta (0,5 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol tiež 0,9 %. Medián času do výskytu hepatotoxicity v štúdii MAGNITUDE bol 34 dní. Hepatotoxicita sa riešila prerušením podávania u 0,9 % a znížením dávky u 0,5 % pacientov. V štúdii MAGNITUDE ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity 0,5 % pacientov.

Pediatrická populácia
U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne štúdie s Akeega.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania Akeega neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania majú lekári dodržiavať všeobecné podporné opatrenia a liečiť pacientov symptomaticky vrátane monitorovania arytmií, hypokaliémie a prejavov a príznakov retencie tekutín. Má sa tiež vyhodnotiť funkcia pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XK

Mechanizmus účinku
Akeega je kombináciou niraparibu, ktorý je inhibítorom poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), a abiraterón acetátu (proliečivo abiraterónu), ktorý je inhibítorom CYP17 zameraným na dve onkogénne závislosti u pacientov s mCRPC a mutáciami génov HRR.

Niraparib
Niraparib je inhibítorom enzýmov poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), PARP-1 a PARP-2, ktoré zohrávajú úlohu pri oprave DNA. Štúdie *in vitro* ukázali, že cytotoxicita vyvolaná niraparibom môže zahŕňať inhibíciu enzymatickej aktivity PARP a zvýšenú tvorbu komplexov PARP-DNA, čo vedie k poškodeniu DNA, apoptóze a bunkovej smrti.

Abiraterón acetát
Abiraterón acetát sa *in vivo* transformuje na abiraterón, ktorý je inhibítorom biosyntézy androgénov. Konkrétne abiraterón selektívne inhibuje enzým 17α-hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzým je exprimovaný v nádorových tkanivách semenníkov, nadobličiek a prostaty a je potrebný na biosyntézu androgénov v týchto tkanivách. CYP17 katalyzuje transformáciu pregnenolónu resp. progesterónu na prekurzory testosterónu resp. DHEA a androstenedión, a to 17α-hydroxyláciou a štiepením väzby C17,20. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách (pozri časť 4.4).

Karcinóm prostaty citlivý na androgény odpovedá na liečbu, ktorá znižuje hladinu androgénov. Androgénne deprivačné terapie, ako je liečba analógmi hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón

(LHRH) alebo orchiektómia, znižujú tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemajú vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Liečba abiraterónom znižuje hladinu testosterónu v sére na nedetegovateľné hladiny (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou).

Farmakodynamické účinky

Abiraterón acetát

Abiraterón znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba prvej línie pre pacientov s mCRPC s mutáciami génov BRCA 1/2

Účinnosť Akeega bola stanovená v randomizovanej, placebom kontrolovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy 3 s pacientmi s mCRPC MAGNITUDE (štúdia 64091742PCR3001).

MAGNITUDE bola randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná multicentrická štúdia fázy 3, ktorá hodnotila liečbu kombináciou niraparibu (200 mg) a abiraterón acetátu (1 000 mg) plus prednizón (10 mg) denne oproti štandardnej liečbe AAP. Údaje o účinnosti vychádzajú z výsledkov kohorty 1 pozostávajúcej zo 423 pacientov s mCRPC a vybranými mutáciami génov HRR, ktorí boli randomizovaní (1:1) na perorálne podávanie niraparibu plus AAP (N = 212) alebo placeba plus AAP (N = 211). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo smrti.

Do štúdie boli zaradení pacienti s mCRPC, ktorí nedostávali predchádzajúcu systémovú liečbu zameranú na mCRPC s výnimkou krátkeho trvania predchádzajúcej liečby AAP (do 4 mesiacov) a prebiehajúcej liečby ADT. Vzorky plazmy, krvi a/alebo nádorového tkaniva všetkých pacientov boli testované validovanými testami sekvenovania novej generácie na určenie stavu germinatívnych a/alebo somatických mutácií HRR. Do štúdie bolo zaradených 225 pacientov s mutáciami génov BRCA1/2 (113 dostávalo Akeega). Do štúdie bolo zaradených ďalších 198 pacientov s mutáciami génov iných ako BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 dostávalo Akeega).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS), ako bolo stanovené na základe zaslepeného nezávislého rádiologického hodnotenia (BICR) podľa kritérií RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) (lézie mäkkých tkanív) a PCWG-3 (Prostate Cancer Working Group-3) (kostné lézie). Čas do symptomatickej progresie (TSP), čas do cytotoxickej chemoterapie (TCC) a celkové prežívanie (OS) boli zahrnuté ako sekundárne koncové ukazovatele účinnosti.

V populácii všetkých HRR výsledky primárnej účinnosti s mediánom sledovania 18,6 mesiaca preukázali štatisticky významné zlepšenie v rPFS hodnotené BICR s HR = 0,729 (95 % IS: 0,556; 0,956; p = 0,0217).

V tabuľke 4 sú zhrnuté demografické a východiskové charakteristiky BRCA pacientov zaradených do kohorty 1 štúdie MAGNITUDE. Medián PSA pri stanovení diagnózy bol 41,07 ug/l (rozsah 01 – 12 080). Všetci pacienti mali pri vstupe do štúdie skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Všetci pacienti, ktorí predtým nepodstúpili orchiektómiu, pokračovali v základnej androgénnej deprivačnej terapii s použitím analógu GnRH.

Tabuľka 4: Súhrn demografických údajov a základných charakteristík kohorty 1 (BRCA) v štúdii MAGNITUDE

	Spolu **N = 225** **n (%)**
Vek (roky)	
< 65	76 (33,8)

≥ 65 – 74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Medián	68,0
Rozsah	43 – 100
Rasa	
Belosi	162 (72,0)
Ázijská	38 (16,9)
Čierna rasa	3 (1,3)
Neznáma	22 (9,8)
Stratifikačné faktory	
Predchádzajúca expozícia chemoterapii na báze taxánov	55 (24,4)
Predchádzajúca expozícia terapii cielenej na AR	11 (4,9)
Predchádzajúce užívanie AAP	59 (26,2)
Východiskové charakteristiky ochorenia	
Gleasonovo skóre ≥ 8	155 (69,2)
Postihnutie kostí	192 (85,3)
Viscerálne ochorenie (pečeň, pľúca, nadobličky, iné)	48 (21,3)
Štádium metastáz pri prvom stanovení diagnózy (M1)	120 (53,3)
Medián času od prvého stanovenia diagnózy do randomizácie (roky)	2,26
Medián času od mCRPC po podanie prvej dávky (roky)	0,27
Počiatočné skóre bolesti BPI-SF (posledné skóre pred prvou dávkou) 0 1 až 3 > 3	 114 (50,7) 91 (40,4) 20 (8,9)

Štatisticky významné zlepšenie rPFS hodnotené pomocou BICR sa pozorovalo v primárnej analýze pri BRCA pacientoch liečených niraparibom plus AAP v porovnaní s BRCA pacientmi liečenými placebom plus AAP. Kľúčové výsledky účinnosti u BRCA populácie sú uvedené v Tabuľke 5. Kaplanove-Meierove krivky rPFS hodnoteného podľa BICR u BRCA populácie sú zobrazené na Obrázku 1.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u populácie s alteráciami BRCA v štúdii MAGNITUDE

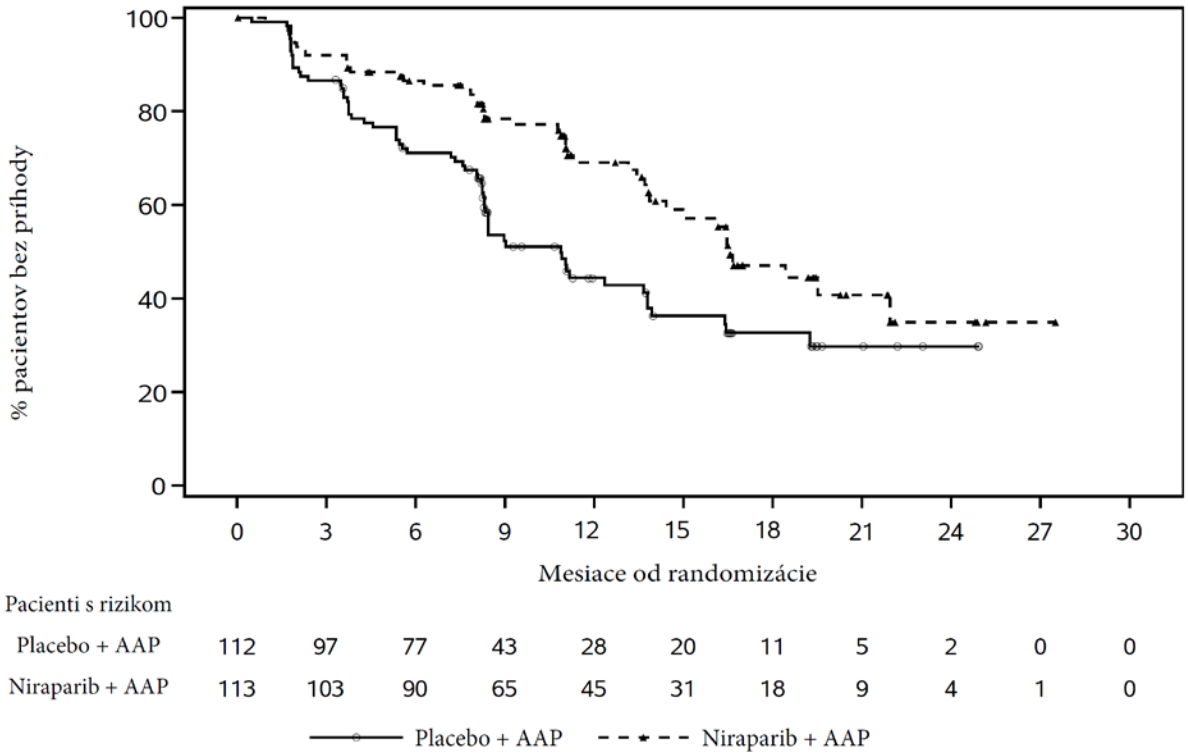
Koncové ukazovatele	**Akeega (N = 113)**	**Placebo (N = 112)**
Prežívanie bez rádiografickej progresie[1]		
Prípad progresie ochorenia alebo úmrtia (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	16,6 (13,9; NO)	10,9 (8,3; 13,8)
Pomer rizika (95 % IS)	0,533 (0,361; 0,789)	
Hodnota p	0,0014	
Celkové prežívanie[2]		
Pomer rizika (95 % IS)	0,881 (0,582; 1,335)	

[1] Primárna analýza/predbežná analýzy (ukončenie zberu údajov: 8. október 2021) s mediánom sledovania 18,6 mesiaca

[2] Predbežná analýza 2 (ukončenie zberu údajov: 17. jún 2022) s mediánom sledovania 26,8 mesiaca

NO = nedá sa odhadnúť

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rádiologickej progresie hodnoteného podľa BICR v populácii s alteráciami BRCA (MAGNITUDE, primárna analýza)



Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Akeega vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s malignými novotvarmi prostaty. Pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie niraparibu a abiraterónu nemá žiadny vplyv na expozície jednotlivých zložiek. AUC a C_{max} sú porovnateľné pre niraparib a abiraterón, ak sa podávajú ako filmom obalená tableta Akeega s bežnou silou (100 mg/500 mg) alebo ako kombinácia jednotlivých zložiek v porovnaní s príslušnými expozíciami v monoterapii.

Absorpcia

Akeega

U pacientov s mCRPC sa za podmienok nalačno a modifikovaných podmienok nalačno po podaní viacerých dávok tabliet Akeega dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia v prípade niraparibu v priemere o 3 hodiny a v prípade abiraterónu v priemere o 1,5 hodiny.

V štúdii relatívnej biologickej dostupnosti bola maximálna (C_{max}) a celková (AUC_{0-72h}) expozícia abiraterónu u mCRPC pacientov (n = 67) liečených nižšou silou Akeega filmom obalené tablety (2 x 50 mg/500 mg) o 33 % a 22 % vyššia, v tomto poradí, pri porovnaní s expozíciami u pacientov (n = 67) užívajúcich jednotlivé látky samostatne (100 mg kapsula niraparibu a 4 x 250 mg tablety abiraterón acetátu) (pozri časť 4.2). Interindividuálna variabilita (% CV) expozícií bola 80,4 % a 72,9 %, v tomto poradí. Expozícia niraparibu bola porovnateľná medzi filmom obalenými tabletami Akeega s nižšou silou a jednotlivými látkami.

Niraparib

Absolútna biologická dostupnosť niraparibu je približne 73 %. Niraparib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Vzhľadom na vysokú

permeabilitu a biologickú dostupnosť je však riziko klinicky relevantných interakcií s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportéry, nepravdepodobné.

Abiraterón acetát
Abiraterón acetát sa *in vivo* rýchlo transformuje na abiraterón (pozri časť 5.1).

Podanie abiraterón acetátu s jedlom v porovnaní s podaním nalačno vedie až k 10-násobnému (AUC) a až 17-násobnému (C_{max}) zvýšeniu priemernej systémovej expozície abiraterónu v závislosti od obsahu tuku v jedle. Vzhľadom na bežné rozdiely v obsahu a zložení jedál má užívanie abiraterón acetátu s jedlom potenciál viesť k veľmi variabilným expozíciám. Preto sa abiraterón acetát nesmie užívať s jedlom.

Distribúcia
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol zdanlivý distribučný objem niraparibu 1 117 l a abiraterónu 25 774 l, čo svedčí o rozsiahlej extravaskulárnej distribúcii.

Niraparib
Niraparib sa v ľudskej plazme mierne viazal na bielkoviny (83,0 %), najmä na sérový albumín.

Abiraterón acetát
Väzba ^{14}C-abiraterónu na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme je 99,8 %.

Biotransformácia
Niraparib
Niraparib sa metabolizuje predovšetkým karboxylesterázami (CE) za vzniku hlavného neaktívneho metabolitu M1. V štúdii hmotnostnej bilancie boli hlavnými cirkulujúcimi metabolitmi M1 a M10 (následne vytvorené glukuronidy M1). Potenciál inhibovať CYP3A4 na črevnej úrovni nebol pri relevantných koncentráciách niraparibu stanovený. Niraparib slabo indukuje CYP1A2 pri vysokých koncentráciách *in vitro*.

Abiraterón acetát
Po perorálnom podaní ^{14}C-abiraterón acetátu vo forme kapsúl sa abiraterón acetát hydrolyzuje CE na abiraterón, ktorý sa ďalej metabolizuje sulfatáciou, hydroxyláciou a oxidáciou predovšetkým v pečeni. Abiraterón je substrátom CYP3A4 a sulfotransferázy 2A1 (SULT2A1). Väčšina cirkulujúcej rádioaktivity (približne 92 %) sa nachádza vo forme metabolitov abiraterónu. Z 15 detegovateľných metabolitov predstavujú dva hlavné metabolity, abiraterón sulfát a N-oxid abiraterón sulfát, približne po 43 % celkovej rádioaktivity. Abiraterón je inhibítorom enzýmov CYP2D6 a CYP2C8 metabolizujúcich pečeňové lieky (pozri časť 4.5).

Eliminácia
Akeega
Priemerný $t_{½}$ niraparibu a abiraterónu pri podávaní v kombinácii bol približne 62 hodín pre niraparib a 20 hodín pre abiraterón a zdanlivý CL/F niraparibu bol 16,7 l/h a abiraterónu 1 673 l/h na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u jedincov s mCRPC.

Niraparib
Niraparib sa eliminuje primárne hepatobiliárnou a renálnou cestou. Po perorálnom podaní jednorazovej 300 mg dávky [^{14}C]-niraparibu sa v priemere 86,2 % (rozpätie 71 % až 91 %) dávky vylúčilo v moči a stolici počas 21 dní. Množstvo rádioaktívne značenej dávky v moči predstavovalo 47,5 % (rozsah 33,4 % až 60,2 %) a v stolici 38,8 % (rozsah 28,3 % až 47,0 %) dávky. V súhrnných vzorkách odobratých počas šiestich dní sa 40,0 % dávky vylúčilo v moči predovšetkým vo forme metabolitov a 31,6 % dávky sa vylúčilo v stolici predovšetkým vo forme nezmeneného niraparibu. Metabolit M1 je substrátom proteínu extrudujúceho viaceré lieky a toxíny (MATE) 1 a 2.

Abiraterón acetát
Po perorálnom podaní ^{14}C-abiraterón acetátu 1 000 mg sa približne 88 % rádioaktívnej dávky vylúči v stolici a približne 5 % v moči. Hlavnými zložkami prítomnými v stolici sú nezmenený abiraterón acetát a abiraterón (približne 55 % a 22 % podanej dávky v uvedenom poradí).

Účinky niraparibu alebo abiraterónu na transportéry
Niraparib slabo inhibuje P-gp s IC50 = 161 µM. Niraparib je inhibítorom BCRP, transportéra organických aniónov 1 (OCT1), MATE-1 a 2 s hodnotami IC50 5,8 µM, 34,4 µM, 0,18 µM a ≤ 0,14 µM, v tomto poradí. Preukázalo sa, že hlavné metabolity abiraterónu, abiraterón sulfát a N-oxid abiraterón sulfát, inhibujú hepatálny transportér vychytávania polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1), čoho následkom sa môžu zvýšiť plazmatické expozície liekov eliminovaných prostredníctvom OATP1B1. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, ktoré by potvrdzovali interakciu na báze transportéra OATP1B1.

Špeciálne skupiny pacientov
Porucha funkcie pečene
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií, v ktorých pacienti s karcinómom prostaty dostávali samotný niraparib alebo kombináciu niraparib/AA, mierna porucha funkcie pečene (kritériá NCI-ODWG, n = 231) neovplyvnila expozíciu niraparibu.

V klinickej štúdii s onkologickými pacientmi, v ktorej sa na klasifikáciu stupňa poruchy funkcie pečene použili kritériá NCI-ODWG, bola hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (n = 8) 1,56-krát vyššia (90 % IS: 1,06 až 2,30) v porovnaní s AUC_{inf} niraparibu u pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 9) po podaní jednorazovej 300 mg dávky.

Farmakokinetika abiraterónu sa skúmala u pacientov s už existujúcou miernou (n = 8) alebo stredne ťažkou (n = 8) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A resp. B) a u 8 zdravých kontrolných jedincov. Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke 1 000 mg sa zvýšila približne 1,11-násobne resp. 3,6-násobne u pacientov s miernou resp. so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene.

V inej štúdii sa skúmala farmakokinetika abiraterónu u osôb s už existujúcou ťažkou poruchou funkcie pečene (n = 8) (Childova-Pughova trieda C) a u 8 zdravých kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. AUC abiraterónu vzrástla približne 7-násobne a frakcia voľného liečiva sa zvýšila 1,8-násobne u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním Akeega u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií, v ktorých pacienti s karcinómom prostaty dostávali samotný niraparib alebo kombináciu niraparib/AA, pacienti s miernou (klírens kreatinínu 60 – 90 ml/min, n = 337) a stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min, n = 114) poruchou funkcie obličiek mali mierne znížený klírens niraparibu v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (až o 13 % vyššia expozícia pri miernej a o 13 – 40 % vyššia expozícia pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek).

Farmakokinetika abiraterónu sa porovnávala u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným hemodialyzačným režimom (n = 8) v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými jedincami s normálnou funkciou obličiek (n = 8). Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke 1 000 mg sa u osôb v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nezvýšila. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním Akeega u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Hmotnosť, vek a rasa
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií, v ktorých pacienti s karcinómom prostaty dostávali samotný niraparib alebo abiraterón acetát alebo v kombinácii:

- Telesná hmotnosť nemala klinicky významný vplyv na expozíciu niraparibu (rozsah telesnej hmotnosti: 43,3 – 165 kg) a abiraterónu (rozsah telesnej hmotnosti: 56,0 – 135 kg).
- Vek nemal významný vplyv na farmakokinetiku niraparibu (vekový rozsah 45 – 90 rokov) a abiraterónu (vekový rozsah 19 – 85 rokov).
- Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné vyvodiť záver o vplyve rasy na farmakokinetiku niraparibu a abiraterónu.

Pediatrická populácia
Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku Akeega u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akeega
Predklinické štúdie s Akeega sa neuskutočnili. Predklinické toxikologické údaje sú založené na zisteniach v štúdiách s niraparibom a abiraterón acetátom jednotlivo.

Niraparib
In vitro niraparib inhiboval dopamínový transportér pri hladinách koncentrácie nižších ako sú hladiny expozície u ľudí. U myší jednorazové dávky niraparibu zvýšili intracelulárne hladiny dopamínu a metabolitov v kortexe. Znížená lokomotorická aktivita sa pozorovala v jednej z dvoch štúdií s jednorazovými dávkami u myší. Klinický význam týchto zistení nie je známy. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov sa nepozoroval žiadny účinok na behaviorálne a/alebo neurologické parametre pri odhadovaných hladinách expozície CNS podobných alebo nižších ako sú očakávané terapeutické hladiny expozície.

Zníženie spermatogenézy sa pozorovalo u potkanov aj psov pri hladinách expozície nižších ako terapeutické expozičné hladiny a bolo do značnej miery reverzibilné do štyroch týždňov od ukončenia podávania.

Niraparib nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), ale bol klastogénny v *in vitro* teste na chromozómové aberácie u cicavcov a v *in vivo* mikronukleovom teste na kostnej dreni potkanov. Táto klastogenicita zodpovedá genómovej nestabilite, ktorá je výsledkom primárnej farmakológie niraparibu a svedčí o genotoxickom potenciáli u ľudí.

S niraparibom sa neuskutočnili štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

S niraparibom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

Abiraterón acetát
V štúdiách toxicity na zvieratách sa významne znížili hladiny cirkulujúceho testosterónu. V dôsledku toho sa pozorovalo zníženie hmotnosti orgánov a morfologické a/alebo histopatologické zmeny v reprodukčných orgánoch, nadobličkách, hypofýze a mliečnych žľazách. Všetky zmeny vykazovali úplnú alebo čiastočnú reverzibilitu. Zmeny v reprodukčných orgánoch a orgánoch citlivých na androgény sú v súlade s farmakológiou abiraterónu. Všetky hormonálne zmeny súvisiace s liečbou sa po 4-týždňovom období zotavovania zvrátili alebo sa preukázalo, že ustupujú.

V štúdiách fertility na potkaních samcoch aj samiciach abiraterón acetát znížil fertilitu, čo bolo úplne reverzibilné v priebehu štyroch až 16 týždňov od ukončenia podávania abiraterón acetátu.

V štúdii vývojovej toxicity na potkanoch mal abiraterón acetát vplyv na graviditu vrátane zníženej hmotnosti plodov a ich prežívania. Pozorovali sa účinky na vonkajšie genitálie, hoci abiraterón acetát nebol teratogénny.

V týchto štúdiách fertility a vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch všetky účinky súviseli s farmakologickou aktivitou abiraterónu.

Okrem zmien reprodukčných orgánov pozorovaných vo všetkých toxikologických štúdiách na zvieratách predklinické údaje neodhaľujú žiadne osobitné nebezpečenstvo pre ľudí na základe bežných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu. Abiraterón acetát nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdii na transgénnej (Tg.rasH2) myši. V 24-mesačnej štúdii karcinogenity na potkanoch zvýšil abiraterón acetát výskyt novotvarov intersticiálnych buniek v semenníkoch. Predpokladá sa, že toto zistenie súvisí s farmakologickým účinkom abiraterónu a je špecifické pre potkany. Abiraterón acetát nebol karcinogénny u potkaních samíc.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)
Liečivo abiraterón vykazuje environmentálne riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Akeega 50 mg/500 mg filmom obalené tablety
Jadro tablety
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Krospovidón
Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza
Laurylsíran sodný

Filmový obal
Čierny oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Laurylsíran sodný
Glycerol monokaprilokaprát
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmom obalené tablety
Jadro tablety
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Krospovidón
Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza
Laurylsíran sodný

Filmový obal
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Laurylsíran sodný
Glycerol monokaprilokaprát
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 56 filmom obalených tabliet v dvoch kartónových puzdrách po 28 filmom obalených tabliet v PVdC/PE/PVC blistri prekrytom hliníkovou pretláčacou fóliou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe mechanizmu účinku môže tento liek poškodiť vyvíjajúci sa plod. Preto ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť, majú manipulovať s Akeega s ochranou, napr. s rukavicami (pozri časť 4.6).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry http://www.ema.europa.eu.