

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

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

### Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

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

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet (tablet).

### Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

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

### Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

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

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

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

#### Dosering

Den anbefalede startdosis af Akeega er 200 mg/1 000 mg (to tabletter a 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat) dagligt som enkeltdosis, der skal indtages på omtrent samme tidspunkt hver dag (se "Administration" nedenfor). Tabletten a 50 mg/500 mg er tilgængelig til dosisreduktion.

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

#### *Dosis af prednison eller prednisolon*

Akeega bruges sammen med 10 mg prednison eller prednisolon dagligt.

#### *Behandlingsvarighed*

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

#### *Glemte dosis*

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

#### *Dosisjusteringer ved bivirkninger*

##### Ikke-hæmatologiske bivirkninger

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

##### Hæmatologiske bivirkninger

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

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

**Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer ved trombocytopeni og neutropeni**

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

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

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

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

**Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer ved anæmi**

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

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

### Levertoksicitet

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

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

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

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

### *Anbefalet monitorering*

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

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Ældre*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

Akeega er til oral anvendelse.

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

#### *Sikkerhedsforanstaltning, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Hæmatologiske bivirkninger

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

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

Individuelle laboratorieværdier kan berettige ugentlig overvågning i den anden måned.

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

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

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

##### Hypertension

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

##### Hypokaliæmi, væskeretention og kardiovaskulære bivirkninger som følge af forhøjet mineralokortikoidniveau

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

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

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

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

### Infektioner

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

### Lungeemboli (LE)

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

### Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES)

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

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

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

### Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

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

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

I de kliniske studier sås markante stigninger i leverenzymmer, hvilket i sjældne tilfælde førte til afbrydelse eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.8). Aminotransferase i serum og total bilirubinniveau bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneders behandling og månedligt derefter. Når der startes med den lavere styrke (to tabletter) efter dosisafbrydelse, skal leverfunktionen kontrolleres hver anden uge i seks uger på grund af risikoen for

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

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

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

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

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

#### Hypoglykæmi

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

#### Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML)

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

Der er ikke set tilfælde af MDS/AML hos patienter behandlet med 200 mg niraparib og 1 000 mg abirateronacetat plus prednison eller prednisolon.

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

#### Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

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

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

#### Knoglemineraltæthed

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

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

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

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

### Hyperglykæmi

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

### Påvirkning af skeletmuskulatur

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

### Interaktion med andre lægemidler

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

### Lactose og natrium

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

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Farmakokinetiske interaktioner

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

#### *Andre lægemidlers virkning på niraparib eller abirateronacetat*

##### CYP3A4-induktorer og -hæmmere

Abirateron er et CYP3A4-substrat. I et klinisk studie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmediceret med den potente CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg dagligt i seks dage, efterfulgt af en enkelt dosis abirateronacetat på 1 000 mg, faldt abiraterons gennemsnitlige plasma-AUC<sub>∞</sub> med 55 %. Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, perikon [*Hypericum perforatum*]) skal undgås under behandlingen med Akeega, medmindre der ikke er andre behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4).

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

#### *Niraparibs eller abirateronacetats virkning på andre lægemidler*

##### CYP2D6-substrater

Abirateron hæmmer CYP2D6. I et klinisk studie til bestemmelse af virkningerne af abirateronacetat plus prednison (AAP) efter en enkelt dosis af CYP2D6-substratet dextromethorphan steg den systemiske eksponering (AUC) for dextromethorphan ca. med faktor 2,9. AUC<sub>24</sub> for dextromethorphan, dextromethorphanes aktive metabolit, steg med ca. 33 %. Det bør overvejes at reducere dosis for



lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2D6. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol.

#### CYP2C8-substrater

Abirateron hæmmer CYP2C8. I et klinisk studie, som blev foretaget med raske forsøgspersoner, blev AUC for pioglitazon, et CYP2C8-substrat, øget med 46 %, og AUC'er for M-III og M-IV, pioglitazons aktive metabolitter, blev begge formindsket med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på 1 000 mg abirateronacetat. På grund af abirateronacetat-komponenten skal patienterne monitoreres for tegn på toksicitet relateret til et CYP2C8-substrat med et snævert terapeutisk indeks, hvis et sådant anvendes samtidigt med Akeega. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8, omfatter pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

#### Farmakodynamiske interaktioner

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

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

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

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

#### *Anvendelse sammen med spironolacton*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

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

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

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

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3)

#### Graviditet

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

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

#### Amning

Akeega er ikke beregnet til kvinder.

#### Fertilitet

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

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil for Akeega er baseret på data fra et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, MAGNITUDE kohorte 1 (N = 212). De mest almindelige bivirkninger, uanset grad, der forekom hos > 10 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen, var anæmi (50,0 %), hypertension (33,0 %), forstoppelse (33,0 %), træthed (29,7 %), kvalme (24,5 %), trombocytopeni (23,1 %), dyspnø (17,9 %), rygsmerter (17,0 %), nedsat appetit (15,6 %), neutropeni (15,1 %), artralgi (15,1 %), opkastning (14,6 %), hypokaliæmi (13,7 %), svimmelhed (12,7 %), søvnløshed (11,3 %), hyperglykæmi (11,8 %) og urinvejsinfektion (10,4 %). De hyppigst observerede bivirkninger af grad 3-4 var anæmi (30,2 %), hypertension (15,6 %), trombocytopeni (7,5 %), neutropeni (6,6 %) og forhøjet basisk fosfatase i blodet (5,7 %).

##### Bivirkninger opstillet i tabelform

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

**Tabel 3: Bivirkninger påvist i kliniske studier**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelig	urinvejsinfektion
	almindelig	pneumoni, bronkitis, nasopharyngitis
	ikke almindelig	urosepsis, konjunktivitis
Blod og lymfesystem	meget almindelig	anæmi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni
	almindelig	lymfopeni
	ikke kendt	pancytopeni <sup>7</sup>
Immunsystemet	ikke kendt	overfølsomhed (herunder anafylaksi) <sup>7</sup>
Metabolisme og ernæring	meget almindelig	nedsat appetit, hypokaliæmi
	almindelig	hypertriglyceridæmi
Psykiske forstyrrelser	meget almindelig	søvnløshed
	almindelig	depression, angst
	ikke almindelig	forvirringstilstand, kognitiv svækkelse <sup>8</sup>
Nervesystemet	meget almindelig	svimmelhed
	almindelig	hovedpine
	ikke almindelig	dysgeusi
	ikke kendt	Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES) <sup>7</sup>
Hjerte	almindelig	takykardi, hjertebanken, atrieflimren, hjertesvigt <sup>1</sup> , myokardieinfarkt
	ikke almindelig	angina pectoris <sup>2</sup> , QT-forlængelse
Vaskulære sygdomme	meget almindelig	hypertension
	ikke kendt	hypertensiv krise <sup>7</sup>
Det endokrine system	ikke kendt	binyreinsufficiens <sup>9</sup>
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	dyspnø
	almindelig	hoste, lungeemboli, pneumonitis
	ikke almindelig	epistaxis
	ikke kendt	allergisk alveolitis <sup>9</sup>
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	forstoppelse, kvalme, opkastning

	almindelig	abdominalsmerter <sup>3</sup> , dyspepsi, diarré, abdominal distension, stomatitis, mundtørhed
	ikke almindelig	slimhindeinflammation
<b>Lever og galdeveje</b>	almindelig	hepatitis <sup>4</sup>
	ikke almindelig	akut leversvigt
<b>Hud og subkutane væv</b>	almindelig	udslæt <sup>5</sup>
	ikke almindelig	fotosensibilitet
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	meget almindelig	rygsmerter, artralgi
	almindelig	myalgi
	ikke kendt	myopati <sup>9</sup> , rabdomyolyse <sup>9</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b>	almindelig	hæmaturi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	meget almindelig	træthed, asteni
	almindelig	perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>	meget almindelig	forhøjet basisk fosfatase i blodet, væggtab
	almindelig	forhøjet blodkreatinin, forhøjet ASAT, forhøjet ALAT
	ikke almindelig	forhøjet gamma-glutamyltransferase
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	meget almindelig	frakturer <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Omfatter kongestiv hjertesvigt, cor pulmonale, venstre ventrikel-dysfunktion

<sup>2</sup> Omfatter koronararteriesygdom, akut koronarsyndrom

<sup>3</sup> Omfatter øvre abdominalsmerter

<sup>4</sup> Omfatter akut og fulminant hepatitis, cytolytisk hepatitis, levertoksicitet

<sup>5</sup> Omfatter udslæt, erytem, dermatitis, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt

<sup>6</sup> Omfatter osteoporose og osteoporoserelaterede frakturer

<sup>7</sup> Ikke observeret for Akeega. Rapporteret efter markedsføringen med niraparib monoterapi

<sup>8</sup> Ikke observeret for Akeega. Rapporteret med niraparib monoterapi

<sup>9</sup> Ikke observeret for Akeega. Rapporteret efter markedsføringen med abirateron monoterapi

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Hæmatologisk toksicitet

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

I MAGNITUDE-studiet og andre Akeega-studier var de følgende hæmatologiske parametre inklusionskriterier: absolut neutrofilital (ANC)  $\geq 1\ 500$  celler/ $\mu\text{l}$ ; blodplader  $\geq 100\ 000$  celler/ $\mu\text{l}$  og hæmoglobin  $\geq 9$  g/dl. Hæmatologiske bivirkninger blev håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning og dosisjusteringer (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Anæmi

Anæmi var den hyppigste bivirkning (50,0 %) og den hyppigst observerede grad 3-4-hændelse (30,2 %) i MAGNITUDE-studiet. Anæmi forekom tidligt i behandlingsforløbet (mediantiden til symptomdebut var 59 dage). I MAGNITUDE-studiet fandt dosisafbrydelser sted hos 22,6 % og dosisreduktioner hos 13,7 % af patienterne. Syvogtyve procent af patienterne modtog mindst én anæmi-relateret transfusion. Anæmi var årsag til seponering hos et relativt lille antal patienter (2,4 %).

### Trombocytopeni

I MAGNITUDE-studiet rapporterede 23,1 % af de behandlede patienter trombocytopeni, mens 7,5 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3-4. Mediantiden fra første dosis til første symptomdebut var 56 dage. I MAGNITUDE-studiet blev trombocytopeni håndteret ved hjælp af dosisjustering (afbrydelse 10,8 % og reduktion 2,8 %) og trombocyttransfusion (2,4 %), hvor det var relevant (se pkt. 4.2). Seponering fandt sted hos 0,5 % af patienterne. I MAGNITUDE-studiet oplevede 1,4 % af patienterne en ikke-livstruende blødning.

### Neutropeni

I MAGNITUDE-studiet oplevede 15,1 % af patienterne neutropeni, hvoraf 6,6 % af patienterne rapporterede neutropeni af grad 3-4. Mediantiden fra første dosis til første indberetning var 54 dage.

Neutropeni førte til afbrydelse af behandlingen hos 6,6 % og til dosisreduktion hos 1,4 % af patienterne. Der var ingen seponeringer af behandlingen som følge af neutropeni. I MAGNITUDE-studiet havde 0,9 % af patienterne en samtidig infektion.

#### *Hypertension*

Hypertension er en bivirkning for begge komponenter i Akeega og patienter med ukontrolleret hypertension (vedvarende systolisk blodtryk [BP]  $\geq$  160 mmHg eller diastolisk BP  $\geq$  100 mmHg) blev udelukket i alle kombinationsstudier. Hypertension blev rapporteret hos 33 % af patienterne, hvoraf 15,6 % havde grad  $\geq$  3. Mediantiden til symptomdebut af hypertension var 60,5 dage. Hypertension blev behandlet med supplerende lægemidler.

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

#### *Hjertehændelser*

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

Mediantiden til symptomdebut af arytmiske hændelser var 105 dage i niraparib plus AAP-armen og 262 dage i placebo plus AAP-armen. Arythmi blev afhjulpes hos 62 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og hos 63 % af forsøgspersonerne i placebo plus AAP-armen.

Hyppigheden af hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt var 2,4 % i niraparib plus AAP-armen vs. 1,9 % i placebo plus AAP-armen. Mediantiden til symptomdebut af AESI'en hjertesvigt var 206 dage i niraparib plus AAP-armen og 83 dage i placebo plus AAP-armen. Hjertesvigt blev afhjulpes hos 20 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen og hos 25 % af patienterne i placebo plus AAP-armen.

Den grupperede term iskæmisk hjertesygdom (herunder de foretrukne termer angina pectoris, akut myokardieinfarkt, akut koronarsyndrom, ustabil angina og arteriosklerose i koronararterie) forekom hos 4,2 % af patienterne i niraparib plus AAP-armen vs. 4,3 % i placebo plus AAP-armen. Mediantiden til symptomdebut af AESI'en iskæmisk hjertesygdom var 538 dage i niraparib plus AAP-armen og 257 dage i placebo plus AAP-armen. Iskæmisk hjertesygdom blev afhjulpes hos 78 % af patienterne i begge arme.

#### *Levertoksicitet*

Den overordnede forekomst af levertoksicitet i MAGNITUDE-studiet var ens for niraparib plus AAP-armen (12,7 %) og placebo plus AAP-armen (12,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4). Størstedelen af disse hændelser var aminotransferaseforhøjelser af lav grad. Grad 3 hændelser forekom hos 1,4 % af patienterne, og en grad 4 hændelse forekom hos en enkelt patient (0,5 %). Forekomsten af SAE'er var også 0,9 %. Mediantiden til symptomdebut af levertoksicitet i MAGNITUDE-studiet var 34 dage. Levertoksicitet blev håndteret ved hjælp af dosisafbrydelser hos 0,9 % og dosisreduktion hos 0,5 % af patienterne. I MAGNITUDE-studiet seponerede 0,5 % af patienterne behandlingen som følge af levertoksicitet.

#### Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med Akeega hos pædiatriske patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX

#### Virkningsmekanisme

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

#### *Niraparib*

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

#### *Abirateronacetat*

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

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

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Abirateronacetat*

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Førstelinjebehandling af mCRPC-patienter med BRCA1/2-mutationer*

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

MAGNITUDE var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie, der evaluerede behandling med kombinationen niraparib (200 mg) og abirateronacetat (1 000 mg) plus prednison (10 mg) dagligt versus AAP-standardbehandling. Effektdata er baseret på kohorte 1, der bestod af 423 patienter med mCRPC og udvalgte HRR-genmutationer, som blev randomiseret (1:1) til at modtage enten niraparib plus AAP (N = 212) eller placebo plus AAP (N = 211) oralt en gang om dagen. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller død.

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

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

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

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

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

	I alt N = 225 n (%)
<b>Alder (år)</b>	
< 65	76 (33,8)
≥ 65-74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Median	68,0
Interval	43-100
<b>Race</b>	
Kaukasisk	162 (72,0)
Asiatisk	38 (16,9)
Sort	3 (1,3)
Ukendt	22 (9,8)
<b>Stratificeringsfaktorer</b>	
Tidligere eksponering for taxanbaseret kemoterapi	55 (24,4)
Tidligere eksponering for AR-måltrettet terapi	11 (4,9)
Tidligere anvendelse af AAP	59 (26,2)
<b>Sygdomskarakteristika ved baseline</b>	
Gleason-score ≥ 8	155 (69,2)
Knogleinvolvering	192 (85,3)
Visceral sygdom (lever, lunge, binyre, andet)	48 (21,3)
Metastasesstadie ved første diagnose (M1)	120 (53,3)

Mediantid fra første diagnose til randomisering (år)	2,26
Mediantid fra mCRPC til første dosis (år)	0,27
BPI-SF-smertescore ved baseline (sidste score før første dosis)	
0	114 (50,7)
1 til 3	91 (40,4)
> 3	20 (8,9)

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

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

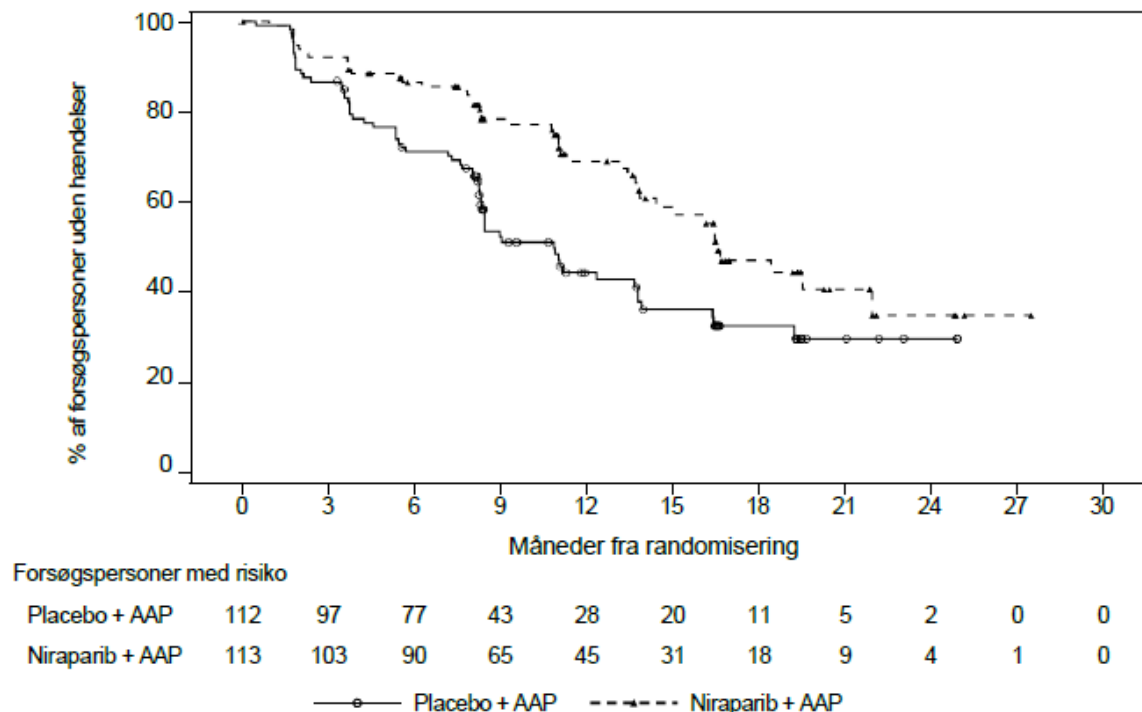
Endepunkter	Akeega (N = 113)	Placebo (N = 112)
<b>Radiografisk progressionsfri overlevelse<sup>1</sup></b>		
Sygdomsprogression eller dødsfald (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Median, måneder (95 % KI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Hazard ratio (95 % KI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-værdi	0,0014	
<b>Samlet overlevelse<sup>2</sup></b>		
Hazard-ratio (95 % KI)	0,881 (0,582; 1,335)	

<sup>1</sup> Primær analyse/interimanalyse (skæringsdato for data: 08OKT2021), med en median opfølgning på 18,6 måneder

<sup>2</sup> Interimanalyse 2 (skæringsdato for data: 17JUN2022), med en median opfølgning på 26,8 måneder

NE = Kan ikke estimeres

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



## Pædiatrisk population

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

#### Absorption

##### *Akeega*

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

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

##### *Niraparib*

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

##### *Abirateronacetat*

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

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

#### Fordeling

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var det tilsyneladende fordelingsvolumen af niraparib og abirateron henholdsvis 1 117 l og 25 774 l, hvilket tyder på en omfattende ekstravaskulær fordeling.

##### *Niraparib*

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

##### *Abirateronacetat*

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



## Biotransformation

### *Niraparib*

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

### *Abirateronacetat*

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

## Elimination

### *Akeega*

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

### *Niraparib*

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

### *Abirateronacetat*

Efter oral administration af 1 000 mg <sup>14</sup>C-mærket abirateronacetat blev ca. 88 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og ca. 5 % i urinen. Uomdannet abirateronacetat og abirateron udgør de største forekomster i fæces (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den administrerede dosis).

### *Niraparibs eller abiraterons virkning på transportører*

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

## Særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

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

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

Abiraterons farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med præ-eksisterende let (n = 8) eller moderat (n = 8) nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A og B) og hos 8 raske kontrolpersoner. Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1 000 mg øgedes med henholdsvis ca. faktor 1,11 og 3,6 hos forsøgspersoner med præ-eksisterende let og moderat nedsat leverfunktion.

I et andet studie blev abiraterons farmakokinetik undersøgt hos forsøgspersoner med præ-eksisterende svært (n = 8) nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og hos 8 raske kontrolpersoner med normal leverfunktion. AUC for abirateron øgedes med ca. faktor 7, og andelen af frit lægemiddel øgedes med faktor 1,8 hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Akeega til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

Abiraterons farmakokinetik blev sammenlignet hos patienter med terminal nyresygdom, der fulgte en stabil hæmodialyseplan (n = 8), og matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion (n = 8). Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1 000 mg øgedes ikke hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom i dialyse. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Akeega til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Vægt, alder og race*

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

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

#### *Pædiatrisk population*

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Akeega

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

#### Niraparib

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

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

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

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

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med niraparib.

#### Abirateronacetat

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

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

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

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

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

#### Miljørisikovurdering

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Akeega 50 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

##### *Tabletkerne*

Kolloid vandfri silica

Crospovidon

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumlaurylsulfat

##### *Filmovertræk*

Jernoxid, sort (E172)

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

#### Akeega 100 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

##### *Tabletterne*

Kolloid vandfri silica  
Crospovidon  
Hypromellose  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumlaurilsulfat

##### *Filmovertræk*

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

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver 28-dages æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter i to pap-etui'er med hver 28 filmovertrukne tabletter i en blister af PVdC/PE/PVC med tryk ud-folie.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

04/2023

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