

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Akeega 50 mg/500 mg filmdragerade tabletter
Akeega 100 mg/500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Akeega 50 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 50 mg niraparib och 500 mg abirateronacetat motsvarande 446 mg abirateron.

Akeega 100 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib och 500 mg abirateronacetat motsvarande 446 mg abirateron.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 241 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Akeega 50 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Gulorange till gulbruna, ovala, filmdragerade tabletter (22 mm x 11 mm), präglade med "N 50 A" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Akeega 100 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Orange, ovala, filmdragerade tabletter (22 mm x 11 mm), präglade med "N 100 A" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akeega är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med niraparib och abirateronacetat plus prednison eller prednisolon ska sättas in och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av medicinsk behandling av prostatacancer.

Innan behandling med Akeega påbörjas måste positiv BRCA-status fastställas med en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad startdos av Akeega är 200 mg/1 000 mg (två tabletter med 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat) som en daglig enkeldos vid ungefär samma tidpunkt varje dag (se "Administreringsätt" nedan). 50 mg/500 mg tablett finns för dosreduktion.

Medicinsk kastrering med en gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-analog ska fortsätta under behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Dosering av prednison eller prednisolon

Akeega används med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Behandlingstid

Patienter ska behandlas tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Missad dos

Om en dos av antingen Akeega, prednison eller prednisolon missas ska den tas så snart som möjligt samma dag och återupptas enligt det ordinarie schemat följande dag. Extra tabletter får inte tas för att kompensera för missad dos.

Dosjusteringar vid biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

Hos patienter som utvecklar icke-hematologiska biverkningar av grad ≥ 3 ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in (se avsnitt 4.4). Behandling med Akeega ska inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaka till grad 1 eller utgångsvärdet.

Hematologiska biverkningar

Hos patienter som utvecklar en \geq grad 3 eller intolerabel hematologisk toxicitet ska dosering med Akeega avbrytas istället för att tillfälligt sättas ut och stödjande behandling övervägas. Akeega ska sättas ut permanent om hematologisk toxicitet inte har återgått till acceptabla nivåer inom 28 dagar efter dosavbrottet.

Rekommendationer för dosjustering vid trombocytopeni och neutropeni finns i tabell 1.

Tabell 1: Rekommendationer för dosjustering vid trombocytopeni och neutropeni

Grad 1	Ingen ändring, överväg veckovis övervakning.
Grad 2	Minst veckovis övervakning och överväg att sätta ut Akeega tills återgång till grad 1 eller utgångsvärdet. ¹ Återuppta behandling med Akeega med rekommendation om veckovis övervakning under 28 dagar efter återupptagen dosering.
Grad ≥ 3	Sätt tillfälligt ut Akeega och övervaka minst veckovis tills trombocyter och neutrofiler har återgått till grad 1 eller utgångsvärdet. ¹ Återuppta därefter behandlingen med Akeega eller, om det är motiverat, använd två tabletter med lägre styrka (50 mg/500 mg). Veckovis övervakning av blodstatus rekommenderas under 28 dagar efter återinsättning eller vid behandlingsstart med dosen med lägre styrka (två 50 mg/500 mg tabletter). Vid start med dosen med den lägre styrkan , se ”Rekommenderad övervakning” nedan för ytterligare information avseende leverfunktion.
Andra förekomsten \geq grad 3	Sätt tillfälligt ut Akeega och övervaka minst veckovis tills trombocyter och/eller neutrofiler har återgått till grad 1. Ytterligare behandling ska återupptas med två tabletter med lägre styrka (50 mg/500 mg). Veckovis övervakning rekommenderas under 28 dagar efter återinsättning av behandling med Akeega med lägre styrka . Vid start med dosen med den lägre styrkan (två 50 mg/500 mg tabletter), se ”Rekommenderad övervakning” nedan för ytterligare information avseende leverfunktion. Om patienten redan stod på Akeega tablett med lägre styrka (50 mg/500 mg) , överväg utsättning av behandling.

Tredje förekomsten \geq grad 3	Sätt ut behandlingen permanent.
----------------------------------	---------------------------------

¹ Under behandlingsavbrott med Akeega kan abirateronacetat och prednison eller prednisolon övervägas av läkaren och ges för att upprätthålla daglig dos av abirateronacetat (se förskrivningsinformation för abirateronacetat).

Ytterligare dosering med Akeega kan återupptas först när toxicitet på grund av trombocytopeni eller neutropeni har förbättrats till grad 1 eller återgått till utgångsvärdet. Behandling kan återupptas med en lägre styrka av Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletter). För de vanligaste biverkningarna, se avsnitt 4.8.

Vid anemi av grad \geq 3 ska behandlingen med Akeega avbrytas och stödjande behandling ges tills återgång till grad \leq 2. Dosminskning (två 50 mg/500 mg tabletter) ska övervägas om anemi kvarstår baserat på klinisk bedömning. Rekommendationer för dosjustering vid anemi anges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommendationer för dosjustering vid anemi

Grad 1	Ingen ändring, överväg veckovis övervakning.
Grad 2	Minst veckovis övervakning under 28 dagar, om anemi vid utgångsvärdet var av grad \leq 1.
Grad \geq 3	Sätt tillfälligt ut Akeega ¹ och ge stödjande behandling med minst veckovis övervakning tills återgång till grad \leq 2. Dosminskning [två tabletter med lägre styrka (50 mg/500 mg)] ska övervägas om anemi kvarstår baserat på klinisk bedömning. Vid start med dosen med den lägre styrkan , se ”Rekommenderad övervakning” nedan för ytterligare information avseende leverfunktion.
Andra förekomsten \geq grad 3	Sätt tillfälligt ut Akeega, ge stödjande behandling och övervaka minst veckovis tills återgång till grad \leq 2. Ytterligare behandling ska återupptas med två tabletter med lägre styrka (50 mg/500 mg) . Veckovis övervakning rekommenderas under 28 dagar efter återinsättning av behandling med Akeega med lägre styrka . Vid start med dosen med den lägre styrkan , se ”Rekommenderad övervakning” nedan för ytterligare information avseende leverfunktion. Om patienten redan stod på Akeega-tablett med lägre styrka (50 mg/500 mg) , överväg utsättning av behandlingen.
Tredje förekomsten \geq grad 3	Överväg att sätta ut behandlingen med Akeega baserat på klinisk bedömning.

¹ Under behandlingsavbrott med Akeega kan abirateronacetat och prednison eller prednisolon övervägas av läkaren för att upprätthålla daglig dos av abirateronacetat (se förskrivningsinformation för abirateronacetat).

Levertoxicitet

Hos patienter som utvecklar levertoxicitet av \geq grad 3 (ökning av alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartataminotransferas [ASAT] till över fem gånger den övre normalgränsen [ULN]) ska behandlingen med Akeega avbrytas och leverfunktionen noggrant övervakas (se avsnitt 4.4).

Återinsättning får endast ske efter att leverfunktionstesterna har återgått till patientens utgångsvärde och med reducerad dosnivå bestående av en Akeega-tablett med ordinarie styrka (motsvarande 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat). Vid återinsättning ska patienternas serumtransaminaser övervakas minst varannan vecka under tre månader och därefter varje månad. Om levertoxicitet återkommer vid den reducerade dosen 100 mg/500 mg dagligen (1 tablett) ska behandlingen med Akeega sättas ut.

Om patienterna utvecklar svår levertoxicitet (ALAT eller ASAT 20 gånger ULN) vid behandling med Akeega ska behandlingen sättas ut permanent.

Akeega ska sättas ut permanent hos de patienter som utvecklar en samtidig höjning av ALAT som överstiger $3 \times \text{ULN}$ och totalbilirubin över $2 \times \text{ULN}$ vid avsaknad av gallvägsobstruktion eller andra orsaker som svarar för den samtidiga höjningen (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad övervakning

Fullständig kontroll av blodvärden ska utföras innan behandlingen påbörjas, varje vecka under den första månaden, varannan vecka de följande två månaderna, följt av övervakning månadsvis under det första året och därefter varannan månad under den kvarvarande behandlingen, för att övervaka kliniskt signifikanta förändringar av någon hematologisk parameter (se avsnitt 4.4).

Serumaminotransferaser och totalbilirubin ska mätas innan behandlingen påbörjas, varannan vecka under de första tre månaderna av behandling och därefter varje månad under det första året och därefter varannan månad under hela behandlingstiden. Vid start med dosen med den lägre styrkan (två tabletter) efter dosavbrott ska leverfunktion kontrolleras varannan vecka under sex veckor på grund av risken för ökad exponering för abirateron (se avsnitt 5.2) innan regelbunden övervakning återupptas. Serumkalium ska övervakas varje månad under det första året och därefter varannan månad under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Blodtrycket ska övervakas varje vecka under de första två månaderna, varje månad under det första året och därefter varannan månad under hela behandlingstiden.

Hos patienter med befintlig hypokalemi eller som utvecklar hypokalemi under behandling med Akeega ska upprätthållande av patientens kaliumnivå på $\geq 4,0 \text{ mM}$ övervägas.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med befintlig lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Det finns inga data avseende klinisk säkerhet och effekt av upprepade doser av Akeega vid administrering till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C). Ingen dosjustering kan förutses. Användning av Akeega ska noggrant utvärderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, hos vilka nyttan tydligt ska överväga den eventuella risken (se avsnitt 4.4 och 5.2). Akeega är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion även om noggrann kontroll av säkerhetshändelser ska utföras vid måttligt nedsatt njurfunktion på grund av den eventuella risken för ökad exponering för niraparib. Det finns inga data avseende användning av Akeega hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i terminalfas som genomgår hemodialys. Akeega får endast användas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion om nyttan överväger den eventuella risken, och patienten ska noggrant övervakas med avseende på njurfunktion och biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Akeega för en pediatrik population.

Administreringsätt

Akeega är avsett för oral användning.

Tabletterna måste tas som en enkeldos en gång dagligen. Akeega ska tas på fastande mage minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid (se avsnitt 5.2). För optimal absorption måste Akeega-tabletterna sväljas hela med vatten. De får inte delas, krossas eller tuggas.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Kvinnor som är eller kan bli gravida ska använda skyddshandskar vid hantering av tablettorna (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6).

Svårt nedsatt leverfunktion [Child-Pugh klass C (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)].

Akeega plus prednison eller prednisolon är kontraindicerat i kombination med Ra-223-behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologiska biverkningar

Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi och neutropeni) har rapporterats hos patienter som behandlats med Akeega (se avsnitt 4.2).

En fullständig kontroll av blodstatus rekommenderas varje vecka under den första månaden, varannan vecka de kommande två månaderna, följt av övervakning varje månad under det första året och därefter varannan månad under behandlingen för att övervaka kliniskt signifikanta ändringar av någon hematologisk parameter under behandling (se avsnitt 4.2).

Baserat på individuella laboratorievärden kan det vara nödvändigt med veckovis övervakning under den andra behandlingsmånaden.

Om en patient utvecklar svår ihållande hematologisk toxicitet, inklusive pancytopeni som inte går tillbaka inom 28 dagar efter behandlingsavbrott, ska Akeega sättas ut.

På grund av risken för trombocytopeni ska andra läkemedel som är kända för att minska trombocytantalet användas med försiktighet till patienter som tar Akeega (se avsnitt 4.8).

Vid start med dosen med den lägre styrkan (två tabletter) efter dosavbrott på grund av hematologiska biverkningar ska leverfunktion kontrolleras varannan vecka under sex veckor på grund av risken för ökad exponering för abirateron (se avsnitt 5.2) innan regelbunden övervakning återupptas (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Akeega kan orsaka hypertoni och befintlig hypertoni ska vara adekvat kontrollerad innan behandling med Akeega påbörjas. Blodtryck ska övervakas minst veckovis under två månader, övervakas varje månad under det första året och därefter varannan månad under behandling med Akeega.

Hypokalemi, vätskeretention och kardiovaskulära biverkningar på grund av överskott av mineralkortikoid

Akeega kan orsaka hypokalemi och vätskeretention (se avsnitt 4.8) som en konsekvens av ökade mineralkortikoidnivåer till följd av CYP17-hämning (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av en kortikosteroid hämmar adrenokortikotrop hormon (ACTH), vilket leder till minskad incidens och svårighetsgrad av dessa biverkningar. Försiktighet krävs vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan förvärras av hypokalemi (t.ex. de som står på hjärtglykosider) eller vätskeretention (t.ex. de med hjärtsvikt, svår eller instabil angina pectoris, nylig hjärtinfarkt eller ventrikulärrytmi och de med gravt nedsatt njurfunktion). QT-förlängning har observerats hos patienter som får hypokalemi i samband med behandling med Akeega. Hypokalemi och vätskeretention ska korrigeras och kontrolleras.

Före behandling av patienter med en signifikant risk för kongestiv hjärtsvikt (t.ex. anamnes på hjärtsvikt eller hjärthändelser såsom ischemisk hjärtsjukdom) ska hjärtsvikten behandlas och hjärtfunktionen optimeras. Vätskeretention (viktökning, perifert ödem) och andra tecken och symtom på kongestiv hjärtsvikt ska övervakas varannan vecka under tre månader och därefter varje månad och avvikelser ska korrigeras. Akeega ska användas med försiktighet till patienter med anamnes på kardiovaskulär sjukdom.

Behandling av kardiella riskfaktorer (inklusive hypertoni, dyslipidemi och diabetes) ska optimeras hos patienter som får Akeega och dessa patienter ska övervakas för tecken och symtom på hjärtsjukdom.

Abirateronacetat, en komponent i Akeega, ökar mineralkortikoidnivåerna och medför en risk för kardiovaskulära händelser. Överskott av mineralkortikoider kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention. Tidigare exponering för androgen deprivationsterapi (ADT) samt hög ålder är ytterligare riskfaktorer för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. MAGNITUDE-studien exkluderade patienter med kliniskt signifikant hjärtsjukdom i form av hjärtinfarkt, arteriella och venösa trombotiska händelser under de senaste sex månaderna, svår eller instabil angina, eller hjärtsvikt av NYHA klass II till IV, eller mätning av kardiell ejektionsfraktion < 50 %. Patienter med en anamnes på hjärtsvikt ska vara kliniskt optimerade och lämplig behandling av symtomen ska sättas in. Vid en kliniskt signifikant nedsatt hjärtfunktion ska utsättning av Akeega övervägas.

Infektioner

I MAGNITUDE förekom svåra infektioner, inklusive covid-19-infektioner med dödlig utgång, oftare hos patienter som behandlades med Akeega. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion. Svåra infektioner kan förekomma i frånvaro av neutropeni och/eller leukopeni.

Lungemboli (PE)

I MAGNITUDE rapporterades fall av PE hos patienter som behandlades med Akeega med en högre frekvens jämfört med kontrollpersoner. Patienter med en anamnes på PE eller ventrombos kan ha en ökad risk för nya händelser. Patienter ska övervakas för kliniska tecken och symtom på PE. Om kliniska tecken på PE uppkommer ska patienterna utvärderas omedelbart, följt av lämplig behandling.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som manifesteras genom snabbt utvecklande symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, förändrad mental status, synstörningar eller kortikal blindhet, med eller utan associerad hypertoni. Diagnosen PRES måste bekräftas med hjärnröntgen, helst magnetisk resonanstomografi (MRT).

Det har förekommit rapporter om PRES hos patienter som fått 300 mg niraparib (en komponent i Akeega) som monoterapi i äggstockscancerpopulationen. I MAGNITUDE-studien rapporterades inga fall av PRES hos patienter med prostatacancer som behandlats med 200 mg niraparib.

Vid PRES ska behandlingen med Akeega sättas ut permanent och lämplig medicinsk behandling sättas in.

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Levertoxicitet har identifierats som en känd, viktig risk vid behandling med abirateronacetat, en komponent i Akeega. Mekanismen för levertoxicitet av abirateronacetat är inte helt klarlagd. Patienter med måttlig och svårt nedsatt leverfunktion (NCI-klassificering) och patienter med Child-Turcotte-Pugh klass B och C exkluderades från kombinationsstudier med Akeega.

I MAGNITUDE-studien och i alla kliniska kombinationsstudier minskades risken för levertoxicitet genom att patienter med hepatit eller signifikanta avvikande leverfunktionstester vid utgångsvärdet exkluderades (totalbilirubin i serum > 1,5 × ULN eller direkt bilirubin > 1 × ULN och ASAT eller ALAT > 3 × ULN).

Tydliga ökning av leverenzymerna som ledde till avbrott eller utsättning av behandlingen sågs i kliniska studier även om dessa var ovanliga (se avsnitt 4.8). Aminotransferas- och totalbilirubinnivåer

i serum ska mätas innan behandling sätts in, varannan vecka under de första tre behandlingsmånaderna och därefter varje månad. Vid start med dosen med den lägre styrkan (två tabletter) efter dosavbrott ska leverfunktion kontrolleras varannan vecka under sex veckor på grund av risken för ökad exponering för abirateron (se avsnitt 5.2) innan regelbunden övervakning återupptas. Om kliniska symtom eller tecken på levertoxicitet utvecklas ska serumtransaminaser omedelbart mätas. Ökning av aminotransaminaser hos patienter behandlade med Akeega ska hanteras omedelbart vid behandlingsavbrott. Om ALAT eller ASAT vid något tillfälle överstiger 5 gånger ULN ska behandlingen med Akeega avbrytas och leverfunktionen noggrant övervakas. Behandling får återinsättas först efter att patientens leverfunktionsvärden har återgått till utgångsvärdet och med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2).

Behandlingen ska sättas ut permanent hos patienter med ökat ALAT eller ASAT $> 20 \times$ ULN. Behandlingen ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar en samtidig ökning av ALAT $> 3 \times$ ULN och totalbilirubin $> 2 \times$ ULN vid avsaknad av gallvägsobstruktion eller andra orsaker som svarar för den simultiga ökningen.

Om patienter utvecklar svår levertoxicitet (ALAT eller ASAT 20 gånger ULN) någon gång under behandlingen ska Akeega sättas ut permanent.

Patienter med aktiv eller symtomatisk virushepatit exkluderades från kliniska studier och det finns således inga data som stödjer användningen av Akeega i denna population.

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, eller ASAT eller totalbilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN) har visat sig öka systemexponeringen för abirateron och niraparib (se avsnitt 5.2). Det finns inga data om klinisk säkerhet och effekt vid administrering av upprepade doser av Akeega till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Användning av Akeega ska noggrant utvärderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, hos vilka nyttan tydligt ska överväga den eventuella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). Akeega ska inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Hypoglykemi

Fall av hypoglykemi har rapporterats när abirateronacetat (en komponent i Akeega) plus prednison eller prednisolon administrerats till patienter med befintlig diabetes som fått pioglitazon eller repaglinid (metaboliseras av CYP2C8) (se avsnitt 4.5). Blodsockret ska därför övervakas hos patienter med diabetes.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML)

MDS/AML, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats i studier av äggstockscancer hos patienter som fick 300 mg niraparib (en komponent i Akeega).

Inga fall av MDS/AML har observerats hos patienter behandlade med 200 mg niraparib och 1 000 mg abirateronacetat plus prednison eller prednisolon.

Vid misstänkt MDS/AML eller långvariga hematologiska toxiciteter som inte har gått tillbaka vid behandlingsavbrott eller dosreduktion, ska patienten remitteras till hematolog för vidare bedömning. Om MDS och/eller AML bekräftas ska behandlingen med Akeega sättas ut permanent och patienten behandlas på lämpligt sätt.

Utsättning av kortikosteroider och hantering av stressiga situationer

Försiktighet rekommenderas och övervakning av binjurebarksvikt ska ske hos patienter där behandling med prednison eller prednisolon upphör. Om behandling med Akeega fortsätter efter utsättning av kortikosteroider ska patienter övervakas för symtom på överskott av mineralkortikoider (se information ovan).

Hos patienter som får prednison eller prednisolon och utsätts för ovanlig stress kan en ökad dos kortikosteroider vara indicerad före, under och efter den stressiga situationen.

Bentäthet

Nedsatt bentäthet kan uppkomma hos män med metastaserad framskriden prostatacancer. Användning av abirateronacetat (en komponent i Akeega) i kombination med en glukokortikoid kan öka denna effekt.

Ökat antal frakturer och mortalitet i kombination med radium (Ra) 223-diklorid

Behandling med Akeega plus prednison eller prednisolon i kombination med Ra-223-behandling är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) på grund av att en ökad risk för frakturer och en trend till ökad mortalitet bland asymtomatiska eller lätt symtomatiska prostatacancerpatienter har observerats i kliniska studier med abirateronacetat, en komponent i Akeega.

Det rekommenderas att efterföljande behandling med Ra-223 inte påbörjas förrän det har gått minst fem dagar efter den sista administreringen av Akeega i kombination med prednison eller prednisolon.

Hyperglykemi

Användning av glukokortikoider kan öka hyperglykemi och därför ska blodsockret mätas ofta hos patienter med diabetes.

Skelettmuskeleffekter

Fall av myopati och rabdomyolys har inte setts hos patienter behandlade med Akeega. I monoterapistudier av abirateronacetat (en komponent i Akeega) utvecklades de flesta fall inom de första sex månaderna av behandlingen och upphörde efter utsättning av abirateronacetat. Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att vara förknippade med myopati/rabdomyolys.

Interaktioner med andra läkemedel

Starka inducerare av CYP3A4 ska undvikas under behandling förutom om det saknas lämplig alternativ behandling, på grund av risk för minskad exponering av abirateron (se avsnitt 4.5).

Laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Inga kliniska studier som utvärderar läkemedelsinteraktioner har utförts med Akeega. Interaktioner som har identifierats i studier med de enskilda komponenterna i Akeega (niraparib eller abirateronacetat) fastställer de interaktioner som kan uppstå med Akeega.

Effekter av andra läkemedel på niraparib eller abirateronacetat

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Abirateron är ett CYP3A4-substrat. I en klinisk studie med friska försökspersoner som förbehandlades med 600 mg av den starka CYP3A4-induceraren rifampicin dagligen i sex dagar, följt av en engångsdos av 1 000 mg abirateronacetat, minskade genomsnittlig AUC_{∞} i plasma för abirateron med 55 %. Starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesört [*Hypericum perforatum*]) ska undvikas under behandling med Akeega, förutom om det saknas lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4).

I en separat klinisk studie på friska försökspersoner hade samtidig administrering av ketokonazol, en stark hämmare av CYP3A4, ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för abirateron.

Effekter av niraparib eller abirateronacetat på andra läkemedel

CYP2D6-substrat

Abirateron är en hämmare av CYP2D6. I en klinisk studie med syftet att fastställa effekterna av abirateronacetat plus prednison (AAP) av en engångsdos av CYP2D6-substratet dextrometorfan, ökade systemexponeringen (AUC) för dextrometorfan cirka 2,9 gånger. AUC₂₄ för dextrometorfan, den aktiva metaboliten av dextrometorfan, ökade med cirka 33 %. Dosminskning av läkemedel med ett smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2D6 ska övervägas. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 inkluderar metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon och tramadol.

CYP2C8-substrat

Abirateron är en hämmare av CYP2C8. I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade AUC för pioglitazon, ett CYP2C8-substrat, med 46 % och AUC för M-III och M-IV, de aktiva metaboliterna för pioglitazon, minskade med 10 % vardera när pioglitazon gavs tillsammans med en engångsdos på 1 000 mg abirateronacetat. Patienter ska övervakas för tecken på toxicitet relaterad till CYP2C8-substrat med ett smalt terapeutiskt index om det används samtidigt med Akeega på grund av abirateronacetatkomponenten. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C8 inkluderar pioglitazon och repaglinid (se avsnitt 4.4).

Farmakodynamiska interaktioner

Användning av Akeega tillsammans med vacciner eller immunsuppressiva medel har inte studerats.

Data för niraparib, i kombination med cytotoxiska läkemedel, är begränsade. Försiktighet ska iakttas när Akeega används i kombination med levande eller levande försvagade vacciner, immunsuppressiva medel eller med andra cytotoxiska läkemedel.

Användning med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet rekommenderas försiktighet vid administrering av Akeega med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet, eller läkemedel som kan inducera torsade de pointes, såsom klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika, etc.

Användning med spironolakton

Spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA). Användning med Akeega rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Det är inte känt om Akeegas komponenter eller deras metaboliter förekommer i sädesvätska.

Under behandling och under fyra månader efter den sista dosen av Akeega:

- Krävs en kondom om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna.
- Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna måste kondom användas tillsammans med ytterligare ett effektivt preventivmedel.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Akeega är inte avsett för användning till kvinnor (se avsnitt 4.3).

Det finns inga data från användningen av Akeega hos gravida kvinnor. Akeega har potential att orsaka fosterskada baserat på båda komponenternas verkningsmekanism och resultat från djurstudier med abirateronacetat. Utvecklings- och reproduktionstoxikologiska djurstudier har inte utförts med niraparib (se avsnitt 5.3).

Amning

Akeega är inte avsett för användning till kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet för Akeega. I djurstudier var fertiliteten hos hanar med niraparib och abirateronacetat nedsatt, men dessa effekter var reversibla när behandlingen upphörde (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Akeega har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som tar Akeega kan uppleva asteni, trötthet, yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för Akeega är baserad på data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, MAGNITUDE kohort 1 (N = 212). De vanligaste biverkningarna av alla grader som uppkom hos > 10 % i gruppen med niraparib plus AAP var anemi (50,0 %), hypertoni (33,0 %), förstoppning (33,0 %), trötthet (29,7 %), illamående (24,5 %), trombocytopeni (23,1 %), dyspné (17,9 %), ryggsmärta (17,0 %) minskad aptit (15,6 %), neutropeni (15,1 %), artralgi (15,1 %), kräkningar (14,6 %), hypokalemi (13,7 %), yrsel (12,7 %), insomni (11,3 %), hyperglykemi (11,8 %) och urinvägsinfektion (10,4 %). De vanligast observerade biverkningarna av grad 3-4 var anemi (30,2 %), hypertoni (15,6 %), trombocytopeni (7,5 %), neutropeni (6,6 %) och förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet (5,7 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar observerade i kliniska studier anges nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar identifierade i kliniska studier

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	mycket vanliga	urinvägsinfektion
	vanliga	pneumoni, bronkit, nasofaryngit
	mindre vanliga	urosepsis, konjunktivit
Blodet och lymfsystemet	mycket vanliga	anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni
	vanliga	lymfopeni
	ingen känd frekvens	pancytopeni ⁷
Immunsystemet	ingen känd frekvens	överkänslighet (inklusive anafylaxi) ⁷
Metabolism och nutrition	mycket vanliga	minskad aptit, hypokalemi
	vanliga	hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	mycket vanliga	insomni
	vanliga	depression, ångest
	mindre vanliga	förvirringstillstånd, kognitiv nedsättning ⁸
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	yrsel
	vanliga	huvudvärk
	mindre vanliga	dysgeusi
	ingen känd frekvens	posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) ⁷

Tabell 3: Biverkningar identifierade i kliniska studier

Hjärtat	vanliga	takykardi, palpitationer, förmaksflimmer, hjärtsvikt ¹ , hjärtinfarkt
	mindre vanliga	angina pectoris ² , QT-förlängning
Blodkärl	mycket vanliga	hypertoni
	ingen känd frekvens	hypertensiv kris ⁷
Endokrina systemet	ingen känd frekvens	binjurebarksvikt ⁹
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket vanliga	dyspné
	vanliga	hosta, lungemboli, pneumonit
	mindre vanliga	näsblod
	ingen känd frekvens	allergisk alveolit ⁹
Magtarmkanalen	mycket vanliga	förstoppning, illamående, kräkningar
	vanliga	buksmärtor ³ , dyspepsi, diarré, utspänd buk, stomatit, muntorrhet
	mindre vanliga	slemhinneinflammation
Lever och gallvägar	vanliga	hepatit ⁴
	mindre vanliga	akut leversvikt
Hud och subkutan vävnad	vanliga	utslag ⁵
	mindre vanliga	fotosensitivitet
Muskuloskeletal systemet och bindväv	mycket vanliga	ryggsmärta, artralgi
	vanliga	myalgi
	ingen känd frekvens	myopati ⁹ , rabdomyolys ⁹
Njuror och urinvägar	vanliga	hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga	trötthet, asteni
	vanliga	perifert ödem
Undersökningar och provtagningar	mycket vanliga	förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktminskning
	vanliga	förhöjt blodkreatinin, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT
	mindre vanliga	förhöjt gammaglutamyltransferas
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	mycket vanliga	frakturer ⁶

¹ Inkluderar kongestiv hjärtsvikt, lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale), vänsterkammardysfunktion

² Inkluderar kranskärlssjukdom, akut koronart syndrom

³ Inkluderar smärta i övre delen av buken

⁴ Inkluderar akut, fulminant hepatit, hepatisk cytolys, hepatotoxicitet

⁵ Inkluderar utslag, erytem, dermatit, makulopapulösa utslag, kliande utslag

⁶ Inkluderar osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer

⁷ Inte observerat med Akeega. Rapporterat efter marknadsintroduktion för niraparib monoterapi

⁸ Inte observerat med Akeega. Rapporterat för niraparib monoterapi

⁹ Inte observerat med Akeega. Rapporterat efter marknadsintroduktion för abirateron monoterapi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologisk toxicitet

Hematologisk toxicitet (anemi, trombocytopeni och neutropeni) inklusive laboratorieresultat är de vanligaste biverkningarna för niraparib (en komponent i Akeega). Dessa toxiciteter uppkom i allmänhet under de första två behandlingsmånaderna och incidensen minskade över tid.

I MAGNITUDE-studien och andra studier med Akeega var följande hematologiska parametrar inklusionskriterier: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1\,500$ celler/mikrol; trombocyter $\geq 100\,000$ celler/mikrol och hemoglobin ≥ 9 g/dl. Hematologiska biverkningar behandlades med laboratorieövervakning och dosjusteringar (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Anemi

Anemi var den vanligaste biverkningen (50,0 %) och den vanligast observerade händelsen av grad 3-4 (30,2 %) i MAGNITUDE-studien. Anemi uppkom tidigt under behandlingen (mediantid till debut var 59 dagar). I MAGNITUDE-studien förekom dosavbrott hos 22,6 % och dosreduktion hos 13,7 % av patienterna. Tjugosju procent av patienterna fick minst en anemirelaterad transfusion. Anemi ledde till utsättning hos relativt få patienter (2,4 %).

Trombocytopeni

I MAGNITUDE-studien rapporterade 23,1 % av de behandlade patienterna trombocytopeni medan 7,5 % av patienterna fick trombocytopeni av grad 3-4. Mediantid från första dos till första debut var 56 dagar. I MAGNITUDE-studien behandlades trombocytopeni med dosjusteringar (avbrott hos 10,8 % och reduktion hos 2,8 %) och trombocyttransfusion (2,4 %) vid behov (se avsnitt 4.2). Behandlingen sattes ut hos 0,5 % av patienterna. I MAGNITUDE-studien drabbades 1,4 % av patienterna av en icke-livshotande blödningshändelse.

Neutropeni

I MAGNITUDE-studien fick 15,1 % av patienterna neutropeni, och neutropeni av grad 3-4 rapporterades hos 6,6 % av patienterna. Mediantid från första dos till första rapporterade neutropeni var 54 dagar. Neutropeni ledde till behandlingsavbrott hos 6,6 % av patienterna och dosreduktion hos 1,4 %. Det var ingen utsättning av behandlingen på grund av neutropeni. I MAGNITUDE-studien hade 0,9 % av patienterna en samtidig infektion.

Hypertoni

Hypertoni är en biverkning hos båda komponenterna i Akeega och patienter med okontrollerad hypertoni (ihållande systoliskt blodtryck [BP] \geq 160 mmHg eller diastoliskt BP \geq 100 mmHg) exkluderades i alla kombinationsstudier. Hypertoni rapporterades hos 33 % av patienterna och av dessa hade 15,6 % grad \geq 3. Mediantiden till debut av hypertoni var 60,5 dagar. Hypertoni behandlades med annan behandling.

Patienternas blodtryck ska kontrolleras innan Akeega sätts in och blodtrycket ska övervakas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Hjärthändelser

I MAGNITUDE-studien var förekomsten av behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs) av hjärtsjukdom (alla grader) liknande i båda grupperna, förutom för kategorin arytm, där biverkningar observerades hos 13,7 % av patienterna i gruppen med niraparib plus AAP och 7,6 % av patienterna i gruppen med placebo plus AAP (se avsnitt 4.4). Den högre frekvensen av arytmier berodde till stor del på låggradiga händelser av palpitationer, takykardier och förmaksarytmier.

Mediantid till debut av arytmihändelser var 105 dagar i gruppen med niraparib plus AAP och 262 dagar i gruppen med placebo plus AAP. Arytmihändelserna gick tillbaka hos 62 % av patienterna i gruppen med niraparib plus AAP och 63 % av patienterna i gruppen med placebo plus AAP.

Förekomsten av hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt var 2,4 % i gruppen med niraparib plus AAP jämfört med 1,9 % i gruppen med placebo plus AAP. Mediantid till debut av hjärtsvikt som biverkning av speciellt intresse (AESI) var 206 dagar i gruppen med niraparib plus AAP och 83 dagar i gruppen med placebo plus AAP. Händelser med hjärtsvikt återgick hos 20 % av patienterna i gruppen med niraparib plus AAP och 25 % av patienterna i gruppen med placebo plus AAP.

Den grupperade termen ischemisk hjärtsjukdom (inklusive föredragna termer för angina pectoris, akut hjärtinfarkt, akut koronart syndrom, instabil angina och arterioskleros i kransartär) förekom hos 4,2 % av patienterna i gruppen med niraparib plus AAP jämfört med 4,3 % i gruppen med placebo plus AAP. Mediantid till debut av ischemisk hjärtsjukdom som AESI var 538 dagar i gruppen med niraparib plus AAP och 257 dagar i gruppen med placebo plus AAP. Händelser av ischemisk hjärtsjukdom gick tillbaka hos 78 % av patienterna i båda grupperna.

Levertoxicitet

Den totala förekomsten av levertoxicitet i MAGNITUDE-studien var likartad för niraparib plus AAP (12,7 %) och placebo plus AAP (12,8 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4). De flesta av dessa händelser var låggradiga höjningar av aminotransferas. Händelser av grad 3 förekom hos 1,4 % av patienterna och en händelse av grad 4 förekom hos endast en patient (0,5 %). Incidensen av allvarliga biverkningar (SAEs) var också 0,9 %. Mediantid till debut av levertoxicitet i MAGNITUDE-studien var 34 dagar.

Levertoxicitet ledde till dosavbrott hos 0,9 % och dosreduktion hos 0,5 % av patienterna. I MAGNITUDE-studien avbröt 0,5 % av patienterna behandlingen på grund av levertoxicitet.

Pediatrik population

Inga studier har utförts med Akeega på pediatrika patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Akeega. I händelse av en överdos ska läkaren följa allmänna stödjande åtgärder och behandla patienter symtomatiskt, inklusive övervakning för arytmier, hypokalemi och tecken och symtom på vätskeretention. Leverfunktion ska också bedömas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX

Verkningsmekanism

Akeega är en kombination av niraparib, en hämmare av poly(ADP-ribos)-polymeras (PARP) och abirateronacetat (en prodrug till abirateron), en CYP17-hämmare som riktar sig mot två onkoga mekanismer hos patienter med mCRPC och HRR-genmutationer.

Niraparib

Niraparib är en hämmare av poly(ADP-ribos)-polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2 som är involverade i DNA-reparation. *In vitro*-studier har visat att niraparib-inducerad cytotoxicitet kan omfatta hämning av enzymaktiviteten hos PARP och ökad bildning av PARP-DNA-komplex, vilket leder till DNA-skada, apoptos och celledöd.

Abirateronacetat

Abirateronacetat omvandlas *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes. Specifikt hämmar abirateron selektivt enzymet 17 α -hydroxylas/C17,20-lyas (CYP17). Detta enzym uttrycks i, och är nödvändigt för, androgen biosyntes i tumörvävnad i testiklar, binjuror och prostata. CYP17 katalyserar omvandlingen av pregnenolon och progesteron till testosteronprekursorer, DHEA respektive androstenedion, genom 17 α -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralokortikoider i binjurorna (se avsnitt 4.4).

Androgenkänsliga prostatakarcinom svarar på behandling som minskar androgennivåerna. Androgenprivationssterapi som behandling med luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi minskar androgenproduktionen i testiklarna men påverkar inte androgenproduktionen i binjurorna eller i tumören. Behandling med abirateron minskar serumtestosteron till odetekterbara nivåer (med kommersiella analyser) när det ges tillsammans med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk effekt

Abirateronacetat

Abirateron minskar serumtestosteron och andra androgener till nivåer som är lägre än de som erhålls med användning av enbart LHRH-analoger eller med orkiektomi. Detta är ett resultat av den selektiva hämningen av det CYP17-enzym som krävs för androgen biosyntes.

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling av mCRPC-patienter med BRCA 1/2-mutationer

Effekten av Akeega fastställdes i en randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, klinisk fas 3-studie hos patienter med mCRPC, MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

MAGNITUDE var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-multicenterstudie som utvärderade behandling med kombinationen niraparib (200 mg) och abirateronacetat (1 000 mg) plus prednison (10 mg) dagligen mot APP standardterapi. Effektdata är baserade på kohort 1 som bestod av 423 patienter med mCRPC och selekterade HRR-genmutationer och som randomiserades (1:1) till att få antingen niraparib plus AAP (N = 212) eller placebo plus AAP (N = 211) dagligen oralt. Behandlingen fortsatte tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller dödsfall.

Patienter med mCRPC som inte tidigare hade fått systemisk behandling av mCRPC, förutom en tidigare kortvarig behandling med AAP (upp till 4 månader) och pågående ADT, kunde inkluderas. Plasma-, blod- och/eller tumörvävnadsprover för alla patienter testades med nästa generations validerade sekvenseringstester, för att fastställa germline och/eller somatisk HRR-genmutationsstatus. 225 patienter med en BRCA 1/2-mutation inkluderades i studien (113 fick Akeega). Ytterligare 198 patienter med en icke-BRCA 1/2-mutation (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) inkluderades i studien (99 fick Akeega).

Det primära effektmåttet var radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) som fastställdes genom en blindad, oberoende, central radiologisk granskning (BICR) baserad på RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) 1.1 (mjukdels- och vävnadslesioner) och PCWG-3 (*Prostate Cancer Working Group-3*) kriterier (skelettlesioner). Tid till symptomatisk progression (TSP), tid till cytotoxisk kemoterapi (TCC) och total överlevnad (OS) inkluderades i de sekundära effektmåtten.

I HRR-populationen visade de primära effektresultaten, med en medianuppföljning på 18,6 månader, en statistiskt signifikant förbättring av BICR-bedömd rPFS med HR = 0,729 (95 % KI: 0,556, 0,956; p = 0,0217).

Tabell 4 sammanfattar demografi och egenskaper vid utgångsvärdet hos BRCA-patienter inkluderade i kohort 1 i MAGNITUDE-studien. Medianvärdet för PSA vid diagnos var 41,07 mikrog/l (intervall 01-12 080). Alla patienter hade ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*)-funktionsstatus på 0 eller 1 vid studiestart. Alla patienter som inte genomgått orkiektomi fortsatte med androgen deprivationsterapi med en GnRH-analog.

Tabell 4: Sammanfattning av demografi och egenskaper vid utgångsvärdet i MAGNITUDE-studien kohort 1 (BRCA)

	Totalt N = 225 n (%)
Ålder (år)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65–74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Median	68,0
Intervall	43-100
Etnicitet	
Kaukasisk	162 (72,0)
Asiatisk	38 (16,9)
Svart	3 (1,3)

Okänd	22 (9,8)
Stratifieringsfaktorer	
Tidigare exponering för taxanbaserad kemoterapi	55 (24,4)
Tidigare exponering för AR-riktad behandling	11 (4,9)
Tidigare AAP-användning	59 (26,2)
Sjukdomsegenskaper vid utgångsvärdet	
Gleason-poäng ≥ 8	155 (69,2)
Skelettengagemang	192 (85,3)
Visceral sjukdom (lever, lungor, binjuror, övrigt)	48 (21,3)
Metastastadium vid initial diagnos (M1)	120 (53,3)
Mediantid från initial diagnos till randomisering (år)	2,26
Mediantid från mCRPC till första dos (år)	0,27
BPI-SF-smärtskala vid utgångsvärdet (sista poäng före första dos)	114 (50,7)
0	91 (40,4)
1 till 3	20 (8,9)
> 3	

En statistiskt signifikant förbättring av BICR-bedömd rPFS observerades i den primära analysen för BRCA-patienter behandlade med niraparib plus AAP jämfört med BRCA-patienter behandlade med placebo plus AAP. Viktiga effektresultat i BRCA-populationen presenteras i tabell 5. Kaplan-Meier-kurvor för BICR-bedömd rPFS i BRCA-populationen visas i figur 1.

Tabell 5: Effektresultat från BRCA-populationen i MAGNITUDE-studien

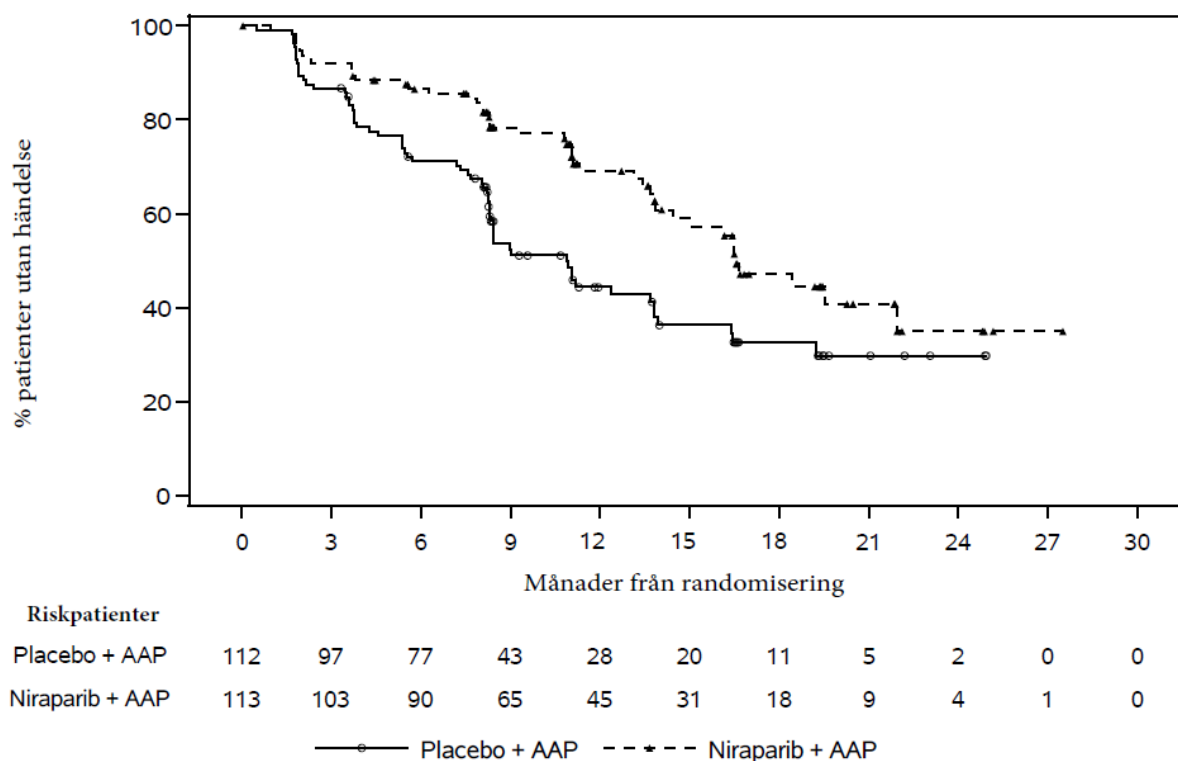
Effektmått	Akeega (N = 113)	Placebo (N = 112)
Radiografisk progressionsfri överlevnad¹		
Händelse med sjukdomsprogression eller dödsfall (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Median, månader (95 % KI)	16,6 (13,9, NE)	10,9 (18,3, 13,8)
Riskkvot (95 % KI)	0,533 (0,361, 0,789)	
p-värde	0,0014	
Total överlevnad²		
Riskkvot (95 % KI)	0,881 (0,582, 1,335)	

¹ Primäranalys/interimsanalys (data cut-off: 8 oktober 2021), med 18,6 månaders medianuppföljning

² Interimsanalys 2 (data cut-off: 17 juni 2022), med 26,8 månaders medianuppföljning

NE = Kan inte uppskattas

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för BICR-bedömd radiologisk progressionsfri överlevnad i BRCA-populationen (MAGNITUDE, primäranalys)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Akeega för alla grupper av den pediatrika populationen för maligna tumörer i prostata. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av niraparib och abirateron har ingen påverkan på exponeringen för de enskilda komponenterna. AUC och C_{max} för niraparib och abirateron vid administrering som Akeega med ordinarie styrka (100 mg/500 mg) filmdragerad tablett eller som kombination av de enskilda komponenterna är jämförbara med respektive monoterapiexponering.

Absorption

Akeega

Efter administrering av upprepade doser av Akeega-tabletter hos mCRPC-patienter under fastande eller modifierade fastande förhållanden uppnåddes den maximala plasmakoncentrationen inom en median på 3 timmar för niraparib och en median på 1,5 timmar för abirateron.

I en studie av relativ biotillgänglighet var den maximala (C_{max}) och totala (AUC_{0-72h}) exponeringen för abirateron hos mCRPC-patienter ($n = 67$) behandlade med Akeega filmdragerade tabletter med lägre styrka (2 x 50 mg/500 mg) 33 % respektive 22 % högre vid jämförelse med exponeringar hos patienter ($n = 67$) som tar enskilda substanser (100 mg niraparibkapsel och 4 x 250 mg abirateronacetattabletter) (se avsnitt 4.2). Interindividuell variation (% CV) i exponeringar var 80,4 % respektive 72,9 %. Exponering för niraparib var jämförbar mellan Akeega filmdragerade tabletter med lägre styrka och enskilda substanser.

Niraparib

Den absoluta biotillgängligheten för niraparib är cirka 73 %. Niraparib är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). På grund av dess höga permeabilitet och biotillgänglighet är risken för kliniskt relevanta interaktioner med läkemedel som hämmar dessa transportörer emellertid osannolik.

Abirateronacetat

Abirateronacetat omvandlas snabbt *in vivo* till abirateron (se avsnitt 5.1).

Administrering av abirateronacetat med mat, jämfört med administrering på fastande mage, leder till en ökning på upp till 10 gånger (AUC) och upp till 17 gånger (C_{max}) av den genomsnittliga systemexponeringen för abirateron, beroende på fettinnehållet i måltiden. Mot bakgrund av den normala variationen i måltiders innehåll och sammansättning kan intag av abirateronacetat vid måltider leda till mycket varierande exponeringar. Därför ska abirateronacetat inte tas tillsammans med mat.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var den skenbara distributionsvolymen för niraparib och abirateron 1 117 l respektive 25 774 l, vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution.

Niraparib

Niraparib var måttligt proteinbundet i humanplasma (83,0 %), huvudsakligen till serumalbumin.

Abirateronacetat

Plasmaproteinbindning av ^{14}C -abirateron i humanplasma är 99,8 %.

Metabolism

Niraparib

Niraparib metaboliseras primärt av karboxylesteraser (CE) till en inaktiv huvudmetabolit, M1. I en massbalansstudie var M1 och M10 (de M1-glukuronider som bildas därefter) de viktigaste cirkulerande metaboliterna. Potentialen att hämma CYP3A4 på tarmnivå har inte fastställts vid relevanta niraparibkoncentrationer. Niraparib är en svag inducerare av CYP1A2 vid höga koncentrationer *in vitro*.

Abirateronacetat

Efter oral administrering av ^{14}C -abirateronacetat som kapslar hydrolyseras abirateronacetat av CE till abirateron, som därefter genomgår metabolism, inklusive sulfatering, hydroxylering och oxidering, främst i levern. Abirateron är ett substrat till CYP3A4 och sulfotransferas 2A1 (SULT2A1). Huvuddelen av cirkulerande radioaktivitet (cirka 92 %) påträffas i form av metaboliter av abirateron. Av 15 detekterbara metaboliter representerar två huvudmetaboliter, abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat, vardera cirka 43 % av den totala radioaktiviteten. Abirateron är en hämmare av de läkemedelsmetaboliserande leverenzymerna CYP2D6 och CYP2C8 (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Akeega

Genomsnittlig $t_{1/2}$ för niraparib och abirateron administrerat som kombination var cirka 62 timmar respektive 20 timmar, och skenbar CL/F för niraparib och abirateron var 16,7 l/timme respektive 1 673 l/timme baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av patienter med mCRPC.

Niraparib

Niraparib elimineras huvudsakligen hepatobiliärt och renalt. Efter oral administrering av en engångsdos på 300 mg [^{14}C]-niraparib återfanns i genomsnitt 86,2 % (intervall 71 % till 91 %) av dosen i urin och feces under 21 dagar. Radioaktivitet i urinen utgjorde 47,5 % (intervall 33,4 % till 60,2 %) och i feces 38,8 % (intervall 28,3 % till 47,0 %) av dosen. I sammanslagna prover insamlade under sex dagar återfanns 40,0 % av dosen i urinen, främst som metaboliter, och 31,6 % av dosen återfanns i feces, främst som oförändrat niraparib. Metaboliten M1 är ett substrat till MATE 1 och 2 (*Multidrug And Toxin Extrusion*).

Abirateronacetat

Efter oral administrering av 1 000 mg ^{14}C -abirateronacetat återfanns cirka 88 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urin. De huvudsakliga komponenterna som återfanns i feces var oförändrat abirateronacetat och abirateron (cirka 55 % respektive 22 % av den administrerade dosen).

Effekter av niraparib eller abirateron på transportörer:

Niraparib är en svag hämmare av (P-gp) med en $IC_{50} = 161$ mikroM. Niraparib är en hämmare av BCRP, organisk katjontransportör 1 (OCT1), MATE-1 och 2 med IC_{50} -värden på 5,8 mikroM, 34,4 mikroM, 0,18 mikroM respektive $\leq 0,14$ mikroM. Huvudmetaboliterna av abirateron, abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat, visade sig hämma leverupptagstransportören organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och som en följd kan plasmaexponeringen av läkemedel som elimineras av OATP1B1 öka. Det finns inga kliniska data för att bekräfta transportör OATP1B1-baserad interaktion.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av data från kliniska studier där prostatacancerpatienter fick enbart niraparib eller niraparib/AA i kombination hade en lätt nedsatt leverfunktion (NCI-ODWG-kriterier, $n = 231$) ingen påverkan på exponeringen för niraparib.

I en klinisk studie med cancerpatienter i vilken NCI-ODWG-kriterier användes för att klassificera graden av nedsatt leverfunktion, var AUC_{inf} för niraparib hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ($n = 8$) 1,56 (90 % KI: 1,06 till 2,30) gånger AUC_{inf} för niraparib hos patienter med normal leverfunktion ($n = 9$) efter administrering av en engångsdos på 300 mg.

Farmakokinetiken för abirateronacetat undersöktes hos patienter med befintlig lätt ($n = 8$) eller måttligt ($n = 8$) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) och hos 8 friska kontrollpersoner. Systemexponering för abirateron efter en oral engångsdos på 1 000 mg ökade cirka 1,11 gånger och 3,6 gånger hos patienter med befintlig lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion.

I en annan studie undersöktes farmakokinetiken för abirateron hos patienter med befintlig svårt ($n = 8$) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och hos 8 friska kontrollpersoner med normal leverfunktion. AUC för abirateron ökade cirka 7 gånger och fraktionen fritt läkemedel ökade 1,8 gånger hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Akeega hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av data från kliniska studier där patienter med prostatacancer fick enbart niraparib eller niraparib/AA i kombination, hade patienter med lätt (kreatininclearance 60-90 ml/min, $n = 337$) och måttligt (kreatininclearance 30-60 ml/min, $n = 114$) nedsatt njurfunktion lätt nedsatt clearance av niraparib jämfört med individer med normal njurfunktion (upp till 13 % högre exponering vid lätt och 13-40 % högre exponering vid måttligt nedsatt njurfunktion).

Farmakokinetiken för abirateron jämfördes hos patienter med njursjukdom i terminalfas som stod på ett stabilt hemodialysschema ($n = 8$) mot matchade kontrollpersoner med normal njurfunktion ($n = 8$). Systemexponering för abirateron efter en oral engångsdos på 1 000 mg ökade inte hos patienter med njursjukdom i terminalfas som stod på dialys. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Akeega till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Vikt, ålder och etnicitet

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av data från kliniska studier där patienter med prostatacancer fick niraparib eller abirateronacetat ensamt eller i kombination:

- Kroppsvikt hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för niraparib (kroppsviktsintervall: 43,3-165 kg) och abirateron (kroppsviktsintervall: 56,0-135 kg).
- Ålder hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för niraparib (åldersintervall 45-90 år) och abirateron (åldersintervall 19-85 år).
- Det finns inte tillräckligt med data för att dra någon slutsats om påverkan av etnicitet på farmakokinetiken för niraparib och abirateron.

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för Akeega hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akeega

Prekliniska studier med Akeega har inte utförts. Prekliniska toxikologiska data är baserade på fynd i studier där niraparib respektive abirateron har använts individuellt.

Niraparib

Niraparib hämmade dopamintransportören *in vitro* vid koncentrationsnivåer som låg under humana exponeringsnivåer. Hos mus gav engångsdoser av niraparib en ökning av intracellulära nivåer av dopamin och metaboliter i cortex. Minskad motorisk aktivitet observerades i en av två studier med engångsdos i möss. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd. Ingen effekt på beteenderelaterade och/eller neurologiska parametrar har observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råtta och hund vid uppskattade exponeringsnivåer i CNS som är lika med eller under förväntade terapeutiska exponeringsnivåer.

Minskad spermatogenes observerades hos både råtta och hund vid exponeringsnivåer under terapeutiska exponeringsnivåer och var i hög grad reversibla inom fyra veckor efter avslutad dosering.

Niraparib var inte mutagen i Ames återmutationstest på bakterier men var klastogen i ett kromosomavvikelsestest *in vitro* på mammalceller och i ett mikrokärntest *in vivo* på råttbenmärg. Denna klastogenicitet överensstämmer med en genomisk instabilitet till följd av niraparibs primära farmakologi och tyder på en potential för gentoxicitet hos människa.

Inga studier avseende reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts med niraparib.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med niraparib.

Abirateronacetat

I toxicitetsstudier på djur var cirkulerande testosteronnivåer signifikant reducerade. Till följd av detta observerades minskade organvikter och morfologiska och/eller histopatologiska förändringar av reproduktionsorgan samt binjure-, hypofys- och bröstkörtlar. Alla förändringar uppvisade fullständig eller partiell reversibilitet. Förändringarna i reproduktionsorgan och androgenkänsliga organ överensstämmer med farmakologin för abirateron. Alla behandlingsrelaterade hormonella förändringar gick tillbaka eller var på tillbakagång efter en 4-veckors återhämningsperiod.

I fertilitetsstudier med både han- och honråttor minskade abirateronacetat fertiliteten, vilket gick tillbaka fullständigt inom fyra till 16 veckor efter att abirateronacetat sattes ut.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på råtta påverkade abirateronacetat dräktighet inklusive minskad fostervikt och överlevnad. Effekter på yttre könsorgan observerades även om abirateronacetat inte var teratogen.

I dessa fertilitets- och utvecklingstoxicitetsstudier på råtta var alla effekter relaterade till abiraterons farmakologiska aktivitet.

Förutom förändringar av reproduktionsorgan som sågs i alla toxikologiska djurstudier visade prekliniska data inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet. Abirateronacetat var inte karcinogen i en 6-månadersstudie på transgena (Tg.rasH2) möss. I en 24-månaders karcinogenicitetsstudie på råtta ökade abirateronacetat incidensen av antalet interstitiella cellneoplasmer i testiklarna. Detta fynd anses vara relaterat till den farmakologiska effekten av abirateron och råttspecifikt. Abirateronacetat var inte karcinogen i honråttor.

Miljörisksbedömning

Den aktiva substansen abirateron visar en miljörisk för vattenmiljön, särskilt för fisk (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Akeega 50 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kros повідon

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Natriumlaurilsulfat

Glycerolmonokaprylokaprat

Polyvinylalkohol

Talk

Titandioxid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kros повідon

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Natriumlaurilsulfat

Glycerolmonokaprylokaprat

Polyvinylalkohol

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje 28-dagarsförpackning innehåller 56 filmdragerade tabletter i två vikförpackningar av kartong som vardera innehåller 28 filmdragerade tabletter i ett blister av PVdC/PE/PVC med genomtrycksfolie av aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Baserat på verkningsmekanismen kan detta läkemedel skada ett foster i utveckling. Kvinnor som är eller kan bli gravida ska således hantera Akeega med skydd, t.ex. skyddshandskar (se avsnitt 4.6).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.