

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akeega 50 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Akeega 100 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Akeega 50 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa niraparibia, sekä 500 mg abirateroniasetaattia, joka vastaa 446 mg:aa abirateronia.

Akeega 100 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia, sekä 500 mg abirateroniasetaattia, joka vastaa 446 mg:aa abirateronia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 241 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Akeega 50 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kellertävän oransseja tai kellertävän ruskeita, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja (22 mm x 11 mm), joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”N 50 A” ja joiden toisella puolella ei ole merkintöjä.

Akeega 100 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oransseja, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja (22 mm x 11 mm), joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”N 100 A” ja joiden toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akeega on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa niiden aikuispotilaiden hoitoon, joilla on metastasoitunut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja BRCA1/2-mutaatioita (ituradassa ja/tai somaattisia) ja joille solunsalpaajahoito ei ole kliinisesti aiheellinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon niraparibilla ja abirateroniasetaatilla yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa tulee aloittaa erikoislääkäri, joka on perehtynyt eturauhassyövän lääketieteelliseen hoitoon, ja hänen tulee myös valvoa hoitoa.

Positiivinen BRCA-status on ennen Akeega-hoidon aloittamista varmistettava validoidulla testimenetelmällä (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelun Akeega-aloitusannos on 200 mg/1 000 mg (kaksi 100 mg niraparibia ja 500 mg abirateroniasetaattia sisältävää tablettia) kerta-annoksena päivittäin joka päivä suunnilleen samaan

aikaan (ks. Antotapa jäljempänä). Annoksen pienentämiseen on saatavana 50 mg/500 mg tablettivahvuus.

Potilailla, joille ei ole tehty kirurgista kastreatiota, pitää jatkaa lääkkeellistä kastreatiota gonadotropiinin vapauttajahormonin (GnRH) analogilla.

Prednisonin tai prednisolonin annostus

Akeega-valmistetta käytetään päivittäin yhdistelmänä 10 mg:n prednisoni- tai prednisoloniannoksen kanssa.

Hoidon kesto

Potilaita hoidetaan, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Ottamatta jäänyt annos

Jos Akeega-, prednisoni- tai prednisoloniannos jää ottamatta, se pitää ottaa mahdollisimman pian samana päivänä, minkä jälkeen seuraavana päivänä palataan tavanomaiseen hoitoaikatauluun. Ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi ei saa ottaa ylimääräisiä tabletteja.

Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Potilailla, joille kehittyi ≥ 3 . asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia, hoito pitää keskeyttää ja aloittaa asianmukainen lääketieteellinen hoito (ks. kohta 4.4). Akeega-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen ennen kuin toksisuuden oireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai lähtötasolle.

Hematologiset haittavaikutukset

Jos potilaalle kehittyi ≥ 3 . asteen tai sietämätöntä hematologista toksisuutta, Akeega-hoito pitää mieluummin keskeyttää kuin lopettaa ja harkita tukihoidoa. Akeega-hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos hematologinen toksisuus ei ole korjautunut hyväksyttävälle tasolle 28 päivän kuluessa hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Taulukossa 1 luetellaan annosmuutoksia koskevat suositukset trombosytopenian ja neutropenian yhteydessä.

Taulukko 1. Annosmuutoksia koskevat suositukset trombosytopenian ja neutropenian yhteydessä

1. aste	Ei muutosta, harkitse viikoittaista seurantaa.
2. aste	Seuranta vähintään viikoittain, ja harkitse Akeega-hoidon keskeyttämistä, kunnes toksisuus lievenee 1. asteeseen tai lähtötasolle. ¹ Jatka sitten Akeega-hoitoa. Viikoittaista seurantaa suositellaan 28 päivän ajan hoidon jatkamisen jälkeen.
≥ 3 . aste	Keskeytä Akeega-hoito ja seuraa potilaan vointia vähintään viikoittain, kunnes trombosyytti- ja neutrofiilimäärä korjautuu 1. asteeseen tai lähtötasolle. ¹ Jatka sitten Akeega-hoitoa, tai tarvittaessa käytä kahta pienemmän vahvuuden tablettia (50 mg/500 mg). Verenkuvan viikoittaista seurantaa suositellaan 28 päivän ajan hoidon jatkamisen tai pienemmän annosvahvuuden (kaksi 50 mg/500 mg tablettia) käytön aloittamisen jälkeen. Kun pienemmän annosvahvuuden käyttö aloitetaan, ks. maksan toimintaa koskevat lisätiedot jäljempänä kohdassa Seurantaa koskevat suositukset.
≥ 3 . asteen toinen ilmaantumiskerta	Keskeytä Akeega-hoito, ja seuraa potilaan vointia vähintään viikoittain, kunnes trombosyytti- ja/tai neutrofiilimäärä korjautuu 1. asteeseen. Jatkohoito pitää aloittaa kahdella pienemmän vahvuuden tabletilla (50 mg/500 mg).

	<p>Kun hoitoa jatketaan pienemmällä Akeega-vahvuudella, viikoittaista seuranta suositellaan 28 päivän ajan. Kun pienemmän annosvahvuuden (kaksi 50 mg/500 mg tablettia) käyttö aloitetaan, ks. maksan toimintaa koskevat lisätiedot jäljempänä kohdassa Seuranta koskevat suositukset.</p> <p>Jos potilas käytti jo ennestään pienempää Akeega-tablettivahvuutta (50 mg/500 mg), harkitse hoidon lopettamista.</p>
≥ 3. asteen kolmas ilmaantumiskerta	Lopeta hoito pysyvästi.

¹ Akeega-hoidon ollessa keskeytettyinä lääkäri voi harkita abirateroniasetaattia ja prednisonia tai prednisolonia ja antaa näitä päivittäisen abirateroniasetaattiannoksen ylläpitämiseksi (ks. abirateroniasetaatin valmistetiedot).

Akeega-hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun trombosytopeniasta ja neutropeniasta aiheutunut toksisuus on lieventynyt 1. asteeseen tai korjautunut lähtötasolle. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä Akeega-vahvuudella 50 mg/500 mg (2 tablettia). Yleisimmät haittavaikutukset, ks. kohta 4.8.

Akeega-hoito pitää keskeyttää ≥ 3. asteen anemian yhteydessä ja potilaalle pitää antaa tukihoitoa, kunnes anemia korjautuu ≤ 2. asteeseen. Annoksen pienentämistä (kahteen 50 mg/500 mg tablettiin) pitää harkita, jos anemia kliinisen arvion mukaan jatkuu. Taulukossa 2 luetellaan annosmuutoksia koskevat suositukset anemian yhteydessä.

Taulukko 2. Annosmuutoksia koskevat suositukset anemian yhteydessä

1. aste	Ei muutosta, harkitse viikoittaista seuranta.
2. aste	Seuranta vähintään viikoittain 28 päivän ajan, jos anemia oli lähtötilanteessa ≤ 1. aste.
≥ 3. aste	Keskeytä Akeega-hoito ¹ ja anna tukihoitoa sekä seuraa potilaan vointia vähintään viikoittain, kunnes anemia on korjautunut ≤ 2. asteeseen. Annoksen pienentämistä (kahteen pienemmän vahvuuden tablettiin [50 mg/500 mg]) pitää harkita, jos anemia kliinisen arvion mukaan jatkuu. Kun pienemmän annosvahvuuden käyttö aloitetaan, ks. maksan toimintaa koskevat lisätiedot jäljempänä kohdassa Seuranta koskevat suositukset.
≥ 3. asteen toinen ilmaantumiskerta	Keskeytä Akeega-hoito, anna tukihoitoa ja seuraa potilaan vointia vähintään viikoittain, kunnes anemia on korjautunut ≤ 2. asteeseen. Jatkoahoito pitää aloittaa kahdella pienemmän vahvuuden tabletilla (50 mg/500 mg) . Kun hoitoa jatketaan pienemmällä Akeega-vahvuudella , viikoittaista seuranta suositellaan 28 päivän ajan. Kun pienemmän annosvahvuuden käyttö aloitetaan, ks. maksan toimintaa koskevat lisätiedot jäljempänä kohdassa Seuranta koskevat suositukset. Jos potilas käytti jo ennestään pienempää Akeega-tablettivahvuutta (50 mg/500 mg) , harkitse hoidon lopettamista.
≥ 3. asteen kolmas ilmaantumiskerta	Harkitse Akeega-hoidon lopettamista kliinisen arvion perusteella.

¹ Akeega-hoidon ollessa keskeytettyinä lääkäri voi harkita abirateroniasetaattia ja prednisonia tai prednisolonia ja antaa näitä päivittäisen abirateroniasetaattiannoksen ylläpitämiseksi (ks. abirateroniasetaatin valmistetiedot).

Maksatoksisuus

Jos potilaalle kehittyi ≥ 3. asteen maksatoksisuutta (alaniiniaminotransferaasipitoisuus [ALAT] suurenee tai aspartaatiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajan [upper limit of normal, ULN] nähden), Akeega-hoito pitää keskeyttää ja maksan toimintaa pitää seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

Hoitoa voidaan jatkaa vasta sen jälkeen, kun maksan toimintakokeet ovat palautuneet potilaan lähtötilanteen tasolle ja pienentämällä annosta käyttäen yhtä tablettia suositellusta Akeega-tablettivahvuudesta (vastaa 100 mg:aa niraparibia/500 mg:aa abirateroniasetaattia). Jos potilaan hoitoa jatketaan, seerumin transaminaasipitoisuuksia pitää seurata kolmen kuukauden ajan vähintään kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos maksatoksisuus uusiutuu käytettäessä pienempää vuorokausiannosta 100 mg/500 mg (1 tabletti), Akeega-hoito pitää lopettaa.

Jos potilaalle kehittyä Akeega-hoidon aikana vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT tai ASAT 20 kertaa ULN), hoito pitää lopettaa pysyvästi.

Lopeta Akeega-hoito pysyvästi potilailta, joiden ALAT-arvo kohoaa tasolle yli $3 \times$ ULN ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus kohoaa tasolle yli $2 \times$ ULN ilman sappitietukosta tai muuta syytä pitoisuuksien samanaikaiseen kohoamiseen (ks. kohta 4.4).

Seuranta koskevat suositukset

Täydellinen verenkuva on määritettävä ennen hoidon aloittamista, ensimmäisen kuukauden ajan viikoittain, seuraavien kahden kuukauden ajan joka toinen viikko, minkä jälkeen ensimmäisen vuoden ajan kuukausittain ja sitten hoidon loppuajan joka toinen kuukausi, jotta voidaan seurata hematologisissa parametreissa tapahtuvia kliinisesti merkittäviä muutoksia (ks. kohta 4.4).

Seerumin aminotransferaasipitoisuudet ja kokonaisbilirubiinipitoisuus pitää mitata ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen ensimmäisen vuoden ajan kuukausittain, minkä jälkeen hoidon keston ajan joka toinen kuukausi. Kun keskeytettyä hoitoa jatketaan pienemmällä annosvahvuudella (kaksi tablettia), maksan toimintaa pitää seurata suurentuneen abirateronialtistuksen riskin vuoksi kuuden viikon ajan joka toinen viikko (ks. kohta 5.2) ennen kuin palataan normaaliin seurantaan. Seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata ensimmäisen vuoden ajan kuukausittain ja sen jälkeen hoidon keston ajan joka toinen kuukausi (ks. kohta 4.4).

Verenpainetta pitää seurata kahden ensimmäisen kuukauden ajan viikoittain, ensimmäisen vuoden ajan kuukausittain ja sen jälkeen hoidon keston ajan joka toinen kuukausi.

Jos potilaalla on ennestään hypokalemia tai hypokalemia kehittyä Akeega-hoidon aikana, harkitse potilaan kaliumpitoisuuden pitämistä tasolla $\geq 4,0$ mM.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) ennestään sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa. Useiden Akeega-annosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B tai C) sairastaville potilaille. Annosmuutoksia ei voida ennakoida. Akeega-valmisteen käyttöä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää arvioida tarkoin, sillä hyödyn pitää olla selvästi mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Akeega on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa, mutta keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata tarkoin turvallisuuden liittyvien tapahtumien varalta, sillä niraparibialtistus voi lisääntyä. Akeega-valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville hemodialyysihoitoa saaville potilaille ei ole tietoja. Akeega-valmistetta voidaan käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat; lisäksi potilaan munuaisten toimintaa sekä potilaalle ilmaantuvia haittavaikutuksia pitää seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Akeega-valmistetta pediatrisille potilaille.

Antotapa

Akeega otetaan suun kautta.

Tabletit on otettava kerta-annoksena kerran päivässä. Akeega-tabletit pitää ottaa tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriala tai aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Akeega-tabletit on optimaalisen imeytymisen vuoksi nieltävä kokonaisina veden kanssa, eikä niitä saa jakaa, murskata eikä pureskella.

Varotoimet ennen valmisteen käsittelyä tai antoa

Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, on käytettävä suojakäsineitä tabletteja käsitellessään (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C [ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2]).

Akeega yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on vasta-aiheista yhdessä radium-223 (Ra-223) -hoidon kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset haittavaikutukset

Akeega-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopenia, anemia ja neutropenia) (ks. kohta 4.2).

Täydellisen verenkuvan määrittämistä suositellaan ensimmäisen kuukauden ajan viikoittain, seuraavien kahden kuukauden ajan joka toinen viikko, minkä jälkeen ensimmäisen vuoden ajan kuukausittain ja sitten hoidon loppuajan joka toinen kuukausi, jotta voidaan seurata hematologisissa parametreissa hoidon aikana tapahtuvia kliinisesti merkittäviä muutoksia (ks. kohta 4.2).

Viikoittainen seuranta toisen kuukauden ajan voi olla aiheellista yksilöllisten laboratorioarvojen perusteella.

Jos potilaalle kehittyy vaikea-asteista pitkittyvää hematologista toksisuutta, mukaan lukien pansytopeniaa, joka ei korjaannu 28 päivän kuluessa hoidon keskeyttämisestä, Akeega-hoito pitää lopettaa.

Muiden trombosyyttimäärää tunnetusti vähentävien lääkkeiden käytössä Akeega-hoitoa saaville potilaille pitää olla varovainen trombosytopenian riskin vuoksi (ks. kohta 4.8).

Kun hematologisten haittavaikutusten vuoksi keskeytettyä hoitoa jatketaan pienemmällä annosvahvuudella (kaksi tablettia), maksan toimintaa pitää seurata suurentuneen abirateronialtistuksen riskin vuoksi kuuden viikon ajan joka toinen viikko (ks. kohta 5.2) ennen kuin palataan normaaliin seurantaan (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Akeega voi aiheuttaa hypertensiota, ja potilaalla ennestään olevan hypertension pitää olla riittävässä hoitotasapainossa ennen Akeega-hoidon aloittamista. Verenpainetta pitää seurata kahden kuukauden ajan vähintään viikoittain, minkä jälkeen sitä pitää seurata ensimmäisen Akeega-hoitovuoden ajan kuukausittain ja sen jälkeen joka toinen kuukausi Akeega-hoidon ajan.

Mineralokortikoidiylimäärästä aiheutuva hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön sekä sydämen ja verisuoniston haittavaikutukset

Akeega saattaa aiheuttaa hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8) CYP17-entsyymin toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto suppressoii adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH:n) erittymistä, jolloin näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenevät. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hypokalemia (esim. sydänglykosideja käyttävillä potilailla) tai nesteen kertyminen elimistöön (esim. potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea-asteinen tai epästabiili angina pectoris, äskettäin ollut sydäninfarkti, kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa) saattavat pahentaa potilaan perussairautta. Potilailla, joilla on ollut Akeega-hoidon yhteydessä hypokalemiaa, on havaittu QT-ajan pitenemistä. Hypokalemia ja nesteen kertyminen pitää korjata ja saada hoitotasapainoon.

Ennen kuin hoidetaan potilaita, joilla on kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkittävä riski (esim. anamneesissa sydämen vajaatoimintaa tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydänsairaus), sydämen vajaatoiminta pitää hoitaa ja sydämen toiminta pitää optimoida. Nesteen kertymistä (painon nousu, raajojen turvotus) ja muita kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä pitää seurata kolmen kuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain, ja poikkeavuudet pitää korjata. Akeega-valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on anamneesissa sydän- ja verisuonitauti.

Akeega-hoitoa saavilla potilailla sydämeen liittyvien riskitekijöiden (mukaan lukien hypertension, dyslipidemian ja diabeteksen) hoito pitää optimoida, ja näitä potilaita pitää seurata sydänsairauden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Akeega-valmisteen komponentti abirateroniasetaatti suurentaa mineralokortikoidipitoisuutta, ja siihen liittyy sydän- ja verisuonitapahtumien riski. Mineralokortikoidiylimäärästä voi aiheutua hypertensiota, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä. Aiempi altistus androgeenideprivaatiohoidolle sekä korkea ikä ovat sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden lisäriskejä. MAGNITUDE-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli kliinisesti merkittävä sydänsairaus, josta oli osoituksena sydäninfarkti, valtimoiden ja laskimoiden tromboottiset tapahtumat edeltävien kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabiili angina pectoris tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktion mittaustulos < 50 %. Jos potilaalla on anamneesissa sydämen vajaatoimintaa, tila pitää optimoida kliinisesti ja oireiden asianmukainen hoito pitää aloittaa. Jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi, Akeega-hoidon lopettamista pitää harkita.

Infektiot

Vaikea-asteisia infektioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita COVID-19-infektioita, ilmaantui MAGNITUDE-tutkimuksessa yleisemmin Akeega-hoitoa saaneille potilaille. Potilaita pitää seurata infektioiden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Vaikea-asteisia infektioita voi ilmetä ilman neutropeniaa ja/tai leukopeniaa.

Keuhkoembolia

Keuhkoemboliatapauksia raportoitiin MAGNITUDE-tutkimuksessa Akeega-hoitoa saaneilla potilailla yleisemmin kuin verrokeilla. Potilailla, joilla on anamneesissa keuhkoembolia tai laskimotromboosi, niiden uudelleen ilmaantumisen riski voi olla suurempi. Potilaita pitää seurata keuhkoembolian kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Jos keuhkoembolian kliinisiä piirteitä ilmenee, potilas on tutkittava viipymättä, minkä jälkeen annetaan asianmukaista hoitoa.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä on harvinainen, korjautuva, neurologinen sairaus, joka voi ilmetä nopeasti kehittyvinä oireina, mukaan lukien kouristuskohtauksina, päänsärkinä, mielentilan muutoksina, näköhäiriöinä tai kortikaalisena sokeutena, joihin voi liittyä hypertensiota. Posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän diagnosointi edellyttää varmistusta aivojen kuvantamisella, mieluiten magneettikuvauksella.

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 300 mg niraparibia (Akeega-valmisteeseen komponentti) monoterapiana munasarjasyövän hoitoon. MAGNITUDE-tutkimuksessa 200 mg niraparibia eturauhassyövän hoitoon saaneilla potilailla posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää ei raportoitu.

Jos posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä ilmaantuu, Akeega-hoito pitää lopettaa pysyvästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito pitää aloittaa.

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Maksatoksisuus on tunnistettu Akeega-valmisteeseen komponentin abirateroniasetaatin tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi. Abirateroniasetaattiin liittyvää maksatoksisuutta aiheuttavaa mekanismia ei täysin tunneta. Akeega-yhdistelmävalmistetta koskeneista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (NCI-luokitus), sekä potilaat, joiden Child-Turcotte-Pugh-luokka oli B tai C.

MAGNITUDE-tutkimuksessa ja kaikissa yhdistelmähoitoa koskevissa tutkimuksissa maksatoksisuuden riskiä vähennettiin sulkemalla pois potilaat, joilla oli lähtötilanteessa hepatiitti tai merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa (seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times \text{ULN}$ tai konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus $> 1 \times \text{ULN}$ ja ASAT tai ALAT $> 3 \times \text{ULN}$).

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista, mikä johti hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen; nämä olivat kuitenkin melko harvinaisia (ks. kohta 4.8). Seerumin aminotransferaasipitoisuudet ja kokonaisbilirubiinipitoisuus pitää mitata ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Kun keskeytettyä hoitoa jatketaan pienemmällä annosvahvuudella (kaksi tablettia), maksan toimintaa pitää seurata suurentuneen abirateronialtistuksen riskin vuoksi kuuden viikon ajan joka toinen viikko (ks. kohta 5.2) ennen kuin palataan normaaliin seurantaan. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava heti. Akeega-hoitoa saavan potilaan aminotransferaasipitoisuuksien kohoaminen pitää hoitaa viipymättä keskeyttämällä hoito. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, Akeega-hoito on keskeytettävä ja maksan toimintaa on seurattava tarkoin. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneisiin arvoihin, ja annosta on tällöin pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo kohoaa tasolle $> 20 \times \text{ULN}$, hoito on lopetettava pysyvästi. Jos potilaan ALAT-arvo kohoaa tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus nousee tasolle $> 2 \times \text{ULN}$ ilman sappitietukosta tai muuta samanaikaista nousua selittävää syytä, hoito on lopetettava pysyvästi.

Jos potilaalle kehittyy vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo $20 \times \text{ULN}$) hoidon missä tahansa vaiheessa, Akeega-hoito on lopetettava pysyvästi.

Aktiivista tai oireista virushepatiittia sairastavat potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, joten Akeega-valmisteeseen käytön tueksi tälle potilasryhmälle ei ole tietoja.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka B tai ASAT-arvo mikä tahansa ja kokonaisbilirubiiniarvo $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$) on osoitettu lisäävän systeemistä abirateroni- ja niraparibialtistusta (ks. kohta 5.2). Useiden Akeega-annosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Akeega-valmisteeseen käyttöä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää arvioida tarkoin, sillä hyödyn pitää olla selvästi mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, Akeega-hoitoa ei pidä antaa (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Hypoglykemia

Abirateroniasetaatin (Akeega-valmisteeseen komponentti) ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän käytössä on raportoitu hypoglykemiaa potilailla, joilla oli ennestään diabetes ja jotka saivat

pioglitatsonia tai repaglinidia (metaboloituvat CYP2C8-entsyymien välityksellä) (ks. kohta 4.5).
Diabeetikoiden verensokeripitoisuutta pitää sen vuoksi seurata.

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Munasarjasyöpätutkimuksissa 300 mg niraparibia (Akeega-valmisteen komponentti) saaneilla potilailla on raportoitu myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia.

Myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa ei ole havaittu potilailla, jotka ovat saaneet hoitona 200 mg niraparibia ja 1 000 mg abirateroniasetaattia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.

Jos myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa epäillään tai jos pitkittynyt hematologinen toksisuus ei ole hävinnyt keskeyttämällä hoito tai pienentämällä annosta, potilaasta pitää tehdä lähete hematologille jatkotutkimuksia varten. Jos myelodysplastinen oireyhtymä ja/tai akuutti myeloinen leukemia varmistuu, Akeega-hoito pitää lopettaa pysyvästi ja potilasta pitää hoitaa asianmukaisesti.

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

Jos prednisoni- tai prednisolonihoito lopetetaan, se on tehtävä varoen ja potilasta on seurattava lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta. Jos Akeega-hoitoa jatketaan kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen, potilasta on seurattava mineralokortikoidiylimäärän oireiden havaitsemiseksi (ks. tiedot edellä).

Prednisoni- tai prednisolonihoitoa saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Luuntiheys

Miehillä, joilla on pitkälle edennyt metastasoitunut eturauhassyöpä, luuntiheys voi pienentyä. Abirateroniasetaatin (Akeega-valmisteen komponentti) käyttö yhdessä glukokortikoidin kanssa voi lisätä tätä vaikutusta.

Luunmurtumien ja kuolleisuuden lisääntyminen yhdistelmähoidossa radium-223-dikloridin (Ra-223) kanssa

Akeega-valmisteen ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän käyttö yhdessä Ra-223-hoidon kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska Akeega-valmisteen komponentilla abirateroniasetaatilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että oireettomilla tai lieväoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla on lisääntynyt luunmurtumien riski ja havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään Akeega-valmisteen ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän viimeisen antokerran jälkeen.

Hyperglykemia

Glukokortikoidien käyttö voi lisätä hyperglykemiaa, joten diabeetikoiden verensokeripitoisuutta on mitattava tiheästi.

Vaikutukset luustolihasiin

Akeega-hoitoa saaneilla potilailla ei ole havaittu myopatiaa ja rhabdomyolyyssia.

Abirateroniasetaattimonoterapiaa (abirateroniasetaatti on Akeega-valmisteen komponentti) koskeneissa tutkimuksissa valtaosa tapauksista kehittyi kuuden ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa ja korjautui abirateroniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen. Samanaikaisessa hoidossa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rhabdomyolyyssia, suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusoijia on vältettävä hoidon aikana, paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa, koska niiden käyttöön liittyy riski, että altistus abirateronille pienenee (ks. kohta 4.5).

Laktoosi ja natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Akeega-valmisteella ei ole tehty lääkkeiden yhteisvaikutuksia selvittäviä kliinisiä tutkimuksia. Yhteisvaikutukset, jotka on tunnistettu Akeega-valmisteen erillisten komponenttien (niraparibin tai abirateroniasetaatin) käytön yhteydessä, määrittävät Akeega-valmisteen käytössä mahdollisesti ilmenevät yhteisvaikutukset.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset niraparibiin tai abirateroniasetaattiin

CYP3A4:n indusoijat ja estäjät

Abirateroni on CYP3A4:n substraatti. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveet tutkittavat saivat ensin voimakasta CYP3A4:n indusoijaa rifampisiinia 600 mg/vrk kuuden vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateronin AUC_∞-arvon keskiarvo plasmassa pieneni 55 %. Voimakkaita CYP3A4:n indusoijia (esim. fenytoiinia, karbamatsepiinia, rifampisiinia, rifabutiinia, rifapentiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) on vältettävä Akeega-hoidon aikana, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Erillisessä terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta abirateronin farmakokinetiikkaan.

Niraparibin tai abirateroniasetaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP2D6:n substraatit

Abirateroni on CYP2D6:n estäjä. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän (AAP) vaikutuksia CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin dekstrometorfaanin AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %. Jos CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeuttinen indeksi on kapea, kyseisen lääkevalmisteen annoksen pienentämistä pitää harkita. Esimerkkejä CYP2D6:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli.

CYP2C8:n substraatit

Abirateroni on CYP2C8:n estäjä. Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa CYP2C8:n substraatin pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien M-III:n ja M-IV:n AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1 000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Jos CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea ja tällaista valmistetta käytetään samanaikaisesti Akeega-valmisteen kanssa, potilaita pitää Akeega-valmisteen abirateroniasetaattikomponentin vuoksi seurata CYP2C8:n substraattiin liittyvän toksisuuden oireiden havaitsemiseksi. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. pioglitatsoni ja repaglinidi (ks. kohta 4.4).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Akeega-valmistetta ei ole tutkittu rokotteiden tai immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Tiedot niraparibin käytöstä yhdistelmänä sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa ovat rajalliset. Varovaisuutta on noudatettava, jos Akeega-valmistetta käytetään yhdistelmänä eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden, immunosuppressiivisten lääkeaineiden tai muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, joten Akeega-valmisteen käytössä kehoitetaan varovaisuuteen, kun samanaikaisesti käytetään QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes), kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä, metadonia, moksifloksasiinia, psykoosilääkkeitä, tms.

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja Akeega-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, esiintyykö Akeega-valmisteen komponentteja tai niiden metaboliitteja siemennesteessä.

Hoidon aikana ja neljän kuukauden ajan viimeisen Akeega-annoksen jälkeen

- on käytettävä kondomia, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa
- on käytettävä kondomia sekä jotakin toista tehokasta ehkäisymenetelmää, jos potilas on sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Akeega ei ole tarkoitettu naisille (ks. kohta 4.3).

Ei ole olemassa tietoja Akeega-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Akeega-valmiste voi kummankin komponentin vaikutusmekanismin sekä abirateroniasetaatilla tehtyjen eläinkokeiden havaintojen perusteella vahingoittaa sikiötä. Niraparibilla ei ole tehty kehitys- ja lisääntymistoksikologisia eläinkokeita (ks. kohta 5.3).

Imetys

Akeega ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Akeega-valmisteesta ei ole hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa niraparibi tai abirateroniasetaatti heikensi urosten hedelmällisyyttä, mutta tällaiset vaikutukset korjautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Akeega-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Akeega-valmistetta käyttävillä potilailla voi esiintyä voimattomuutta, uupumusta, heitehuimausta tai keskittymisvaikeuksia. Potilaiden on oltava varovaisia ajaessaan ajoneuvoa tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Akeega-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu vaiheen 3 satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun MAGNITUDE-tutkimuksen kohortista 1 (N = 212) saatuihin tietoihin. Yleisimpiä niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä > 10 %:lla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat anemia (50,0 %), hypertensio (33,0 %),

ummetus (33,0 %), uupumus (29,7 %), pahoinvointi (24,5 %), trombosytopenia (23,1 %), hengenahdistus (17,9 %), selkäkipu (17,0 %), heikentynyt ruokahalu (15,6 %), neutropenia (15,1 %), nivelsärky (15,1 %), oksentelu (14,6 %), hypokalemia (13,7 %), heitehuimaus (12,7 %), unettomuus (11,3 %), hyperglykemia (11,8 %) ja virtsatieinfektio (10,4 %). Yleisimmin havaittuja 3.–4. asteen haittavaikutuksia olivat anemia (30,2 %), hypertensio (15,6 %), trombosytopenia (7,5 %), neutropenia (6,6 %) ja suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus (5,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset luetaan jäljempänä yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Kliinisissä lääketutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	hyvin yleinen	virtsatieinfektio
	yleinen	keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, nasofaryngiitti
	melko harvinainen	urosepsis, konjunktiviitti
Veri ja imukudos	hyvin yleinen	anemia, trombosytopenia, neutropenia, leukopenia
	yleinen	lymfopenia
	tuntematon	pansytopenia ⁷
Immuunijärjestelmä	tuntematon	yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia) ⁷
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu, hypokalemia
	yleinen	hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt	hyvin yleinen	unettomuus
	yleinen	masennus, ahdistuneisuus
	melko harvinainen	sekavuustila, kognitiivinen heikentyminen ⁸
Hermosto	hyvin yleinen	heitehuimaus
	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	makuhäiriö
	tuntematon	posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) ⁷
Sydän	yleinen	takykardia, sydämentykytys, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta ¹ , sydäninfarkti
	melko harvinainen	angina pectoris ² , QT-ajan piteneminen
Verisuonisto	hyvin yleinen	hypertensio
	tuntematon	hypertensiivinen kriisi ⁷
Umpieritys	tuntematon	lisämunaisten vajaatoiminta ⁹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleinen	hengenahdistus
	yleinen	yskä, keuhkoembolia, pneumoniitti
	melko harvinainen	nenäverenvuoto
	tuntematon	allerginen alveoliitti ⁹
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	ummetus, pahoinvointi, oksentelu
	yleinen	vatsakipu ³ , dyspepsia, ripuli, vatsan pingottuneisuus, stomatiitti, suun kuivuminen
	melko harvinainen	limakalvotulehdus
Maksa ja sappi	yleinen	hepatiitti ⁴
	melko harvinainen	akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen	ihottuma ⁵
	melko harvinainen	valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	hyvin yleinen	selkäkipu, nivelsärky
	yleinen	lihassärky
	tuntematon	myopatia ⁹ , rbdomyolyysi ⁹

Munuaiset ja virtsatiet	yleinen	verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen	uupumus, voimattomuus
	yleinen	perifeerinen edeema
Tutkimukset	hyvin yleinen	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, painon lasku
	yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut ALAT-arvo
	melko harvinainen	suurentunut gammaglutamyyliinipitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	hyvin yleinen	luunmurtumat ⁶

¹ sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, keuhkosydänsairauden, vasemman kammion toimintahäiriön

² sisältää sepelvaltimotaudin, äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän

³ sisältää ylävatsakivun

⁴ sisältää akuutin fulminantin hepatiitin, maksasolujen hajoamisen, maksatoksisuuden

⁵ sisältää ihottuman, punoituksen, dermatiitin, makulopapulaarisen ihottuman, kutisevan ihottuman

⁶ sisältää osteoporoosin ja osteoporoosiin liittyvät luunmurtumat

⁷ ei havaittu Akeega-hoidossa; raportoitu niraparibimonoterapiassa valmisteen markkinoille tulon jälkeen

⁸ ei havaittu Akeega-hoidossa; raportoitu niraparibimonoterapiassa

⁹ ei havaittu Akeega-hoidossa; raportoitu abirateronimonoterapiassa valmisteen markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologinen toksisuus

Hematologinen toksisuus (anemia, trombosytopenia ja neutropenia), mukaan lukien laboratoriolöydökset, on yleisin niraparibiin (Akeega-valmisteen komponentti) liittyvä haittavaikutus. Tällaista toksisuutta esiintyi yleensä kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, ja ilmaantuvuus väheni ajan mittaan.

Seuraavat hematologiset parametrit olivat MAGNITUDE-tutkimuksessa ja muissa Akeega-tutkimuksissa sisäänottokriteerejä: absoluuttinen neutrofiilien määrä $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyytit $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiini $\geq 90 \text{ g/l}$. Hematologiset haittavaikutukset hoidettiin laboratorioseurannalla ja annosta muuttamalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Anemia

Anemia oli yleisin haittavaikutus (50,0 %) ja yleisimmin havaittu 3.–4. asteen tapahtuma (30,2 %) MAGNITUDE-tutkimuksessa. Anemia ilmaantui hoidon varhaisvaiheessa (ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani 59 päivää). MAGNITUDE-tutkimuksessa hoito keskeytettiin 22,6 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 13,7 %:lla potilaista. Kaksikymmentäseitsemän prosenttia potilaista sai vähintään yhden anemiaan liittyneen verensiirron. Hoito lopetettiin anemian vuoksi suhteellisen pienellä joukolla potilaita (2,4 %).

Trombosytopenia

MAGNITUDE-tutkimuksessa 23,1 %:lla hoitoa saaneista potilaista raportoitiin trombosytopeniaa, kun taas 7,5 %:lla potilaista oli 3.–4. asteen trombosytopeniaa. Ensimmäisestä annoksesta trombosytopenian ensimmäiseen ilmaantumiskertaan kuluneen ajan mediaani oli 56 päivää. MAGNITUDE-tutkimuksessa trombosytopenia hoidettiin annosta muuttamalla (hoidon keskeytys 10,8 %:lla ja annoksen pienentäminen 2,8 %:lla) ja trombosyyttisiirrolla (2,4 %), jos se soveltui potilaalle (ks. kohta 4.2). Hoito lopetettiin 0,5 %:lla potilaista. MAGNITUDE-tutkimuksessa 1,4 %:lla potilaista oli henkeä uhkaamaton verenvuototapahtuma.

Neutropenia

MAGNITUDE-tutkimuksessa 15,1 %:lla potilaista oli neutropeniaa, ja 3.–4. asteen neutropeniaa raportoitiin 6,6 %:lla potilaista. Ensimmäisestä annoksesta neutropenian ensimmäiseen raportointikertaan kuluneen ajan mediaani oli 54 päivää. Neutropenia johti hoidon keskeyttämiseen 6,6 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1,4 %:lla potilaista. Hoitoa ei tarvinnut lopettaa neutropenian vuoksi. MAGNITUDE-tutkimuksessa 0,9 %:lla potilaista oli samanaikainen infektio.

Hypertensio

Hypertensio on Akeega-valmisteen kumpaankin komponenttiin liittyvä haittavaikutus, joten potilaat, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio (pitkäaikaisesti systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg), suljettiin pois kaikista yhdistelmähoitoa koskeneista tutkimuksista. Hypertensiota raportoitiin 33 %:lla potilaista, ja näistä 15,6 %:lla oli ≥ 3 . asteen hypertensio. Hypertension alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 60,5 päivää. Hypertensio hoidettiin liitännäislääkevalmisteilla.

Potilaiden verenpaineen pitää olla hoitotasapainossa ennen Akeega-hoidon aloittamista, ja verenpainetta pitää seurata hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Sydäntapahtumat

MAGNITUDE-tutkimuksessa sydämen häiriöitä koskevien hoidonaikaisten haittatapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) ilmaantuvuus oli kummassakin ryhmässä samankaltainen. Poikkeuksena olivat sydämen rytmihäiriöiden kategoria, jossa haittatapahtumia havaittiin 13,7 %:lla potilaista niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 7,6 %:lla potilaista lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (ks. kohta 4.4). Sydämen rytmihäiriöiden suurempi esiintyvyys johtui pääasiassa lieväästeisistä sydämentykytykseen, takykardiaan ja eteisperäisiin rytmihäiriöihin liittyvistä tapahtumista.

Sydämen rytmihäiriötapahtumien ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 105 päivää ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 262 päivää. Sydämen rytmihäiriötapahtumat hävisivät 62 %:lla potilaista niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 63 %:lla tutkittavista lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Sydämen vajaatoiminnan, akuutin sydämen vajaatoiminnan, kroonisen sydämen vajaatoiminnan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 2,4 % ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 1,9 %. Erityisen kiinnostuksen kohteena olleiden sydämen vajaatoimintaa koskeneiden haittatapahtumien ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 206 päivää ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 83 päivää. Sydämen vajaatoimintatapahtumat hävisivät niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 20 %:lla potilaista ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 25 %:lla potilaista.

Iskeemistä sydänsairautta koskevan termiryhmän (sisältää preferred term -termit angina pectoris, akuutti sydäninfarkti, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, epästabiili angina pectoris ja sepelvaltimoiden ateroskleroosi) esiintyvyys oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 4,2 % ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 4,3 %. Erityisen kiinnostuksen kohteena olleiden iskeemistä sydänsairautta koskeneiden haittatapahtumien ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 538 päivää ja lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 257 päivää. Iskeemistä sydänsairautta koskevat tapahtumat hävisivät 78 %:lla potilaista kummassakin ryhmässä.

Maksatoksisuus

Maksatoksisuuden kokonaisilmaantuvuus MAGNITUDE-tutkimuksessa oli niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (12,7 %) samankaltainen kuin lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (12,8 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valtaosa näistä tapahtumista oli lieväästeisesti kohonneita aminotransferaasipitoisuuksia. 3. asteen tapahtumia esiintyi 1,4 %:lla potilaista ja 4. asteen tapahtuma esiintyi vain yhdellä potilaalla (0,5 %). Myös vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 0,9 %. MAGNITUDE-tutkimuksessa maksatoksisuuden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 34 päivää. Maksatoksisuus hoidettiin 0,9 %:lla potilaista keskeyttämällä hoito ja 0,5 %:lla potilaista

pienentämällä annosta. MAGNITUDE-tutkimuksessa hoidon lopetti maksatoksisuuden vuoksi 0,5 % potilaista.

Pediatriiset potilaat

Akeega-valmistetta ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akeega-valmisteen yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannoksen yhteydessä lääkärin pitää ryhtyä yleisiin tukitoimenpiteisiin ja hoitaa potilasta oireenmukaisesti, mihin kuuluvat rytmihäiriöiden ja hypokalemian sekä nesteen elimistöön kertymiseen liittyvien oireiden ja löydösten seuranta. Maksan toiminta pitää myös arvioida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XX

Vaikutusmekanismi

Akeega on yhdistelmävalmiste. Se sisältää niraparibia, joka on poly-ADP-riboosipolymeraasin (PARP) estäjä, ja abirateroniasetaattia (abirateronin aihiolääke), joka on CYP17:n (17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi) estäjä. Nämä kohdentuvat kahteen onkogeeneeseen riippuvuuteen liittyvään tekijään potilailla, joilla on metastasoitunut kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja HRR-geenimutaatioita.

Niraparibi

Niraparibi on poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymien PARP-1:n ja PARP-2:n estäjä. Nämä entsyymit osallistuvat DNA:n korjaamiseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että niraparibin indusoimalla sytotoksisuudella voi olla osuus PARP:n entsyymaattisen aktiivisuuden estymisessä ja PARP-DNA-kompleksien lisääntyneessä muodostumisessa, mistä seuraa DNA:n vaurioituminen, apoptoosi ja solukuolema.

Abirateroniasetaatti

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* abirateroniksi, joka on androgeenin biosynteesin estäjä. Erityisesti abirateroni estää selektiivisesti entsyymiä 17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi (CYP17). Tämä entsyymi ilmenee kivessissä, lisämunuaisessa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa tapahtuvassa androgeenin biosynteesissä ja sitä tarvitaan tähän biosynteesiin. CYP17 katalysoi pregnenolonin ja progesteronin muuntumista testosteronin esiasteiksi, pregnenolonin DHEA:ksi ja progesteronin androsteenidioniksi, 17 α -hydroksylaation ja C17,20-sidoksen katkeamisen kautta. CYP17:n toiminnan estyminen lisää myös mineralokortikoidituotantoa lisämunuaisissa (ks. kohta 4.4).

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni (LHRH) -analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abirateronihoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden (kaupallisilla määritysmekanismilla saavutettavan) havaitsemisrajan alapuolelle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Abirateroniasetaatti

Abirateroni pienentää seerumin testosteronipitoisuuden ja muiden androgeenien pitoisuudet pienemmiksi kuin pelkällä LHRH-analogihoidolla tai kivesten poistoleikkauksella saavutetaan. Tämä johtuu CYP17-entsyymien selektiivisestä estymisestä, koska CYP17-entsyymiä tarvitaan androgeenien biosynteesiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ensilinjan hoito metastasoitunutta kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, joilla on BRCA1/2-mutaatioita

Akeega-valmisteen teho varmistettiin satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli metastasoitunut kastroatioresistentti eturauhassyöpä (MAGNITUDE-tutkimus 64091742PCR3001).

MAGNITUDE oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa päivittäin otettua niraparibista (200 mg) sekä abirateroniasetaatin (1 000 mg) ja prednisonin (10 mg) yhdistelmästä koostuvaa yhdistelmähoitoa verrattiin tavanomaiseen hoitoon abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmällä (AAP). Tehoa koskevat tiedot perustuvat kohorttiin 1, joka käsitti 423 metastasoitunutta kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavaa potilasta, joilla oli tiettyjä HRR-geenimutaatioita. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan suun kautta päivittäin joko niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää (N = 212) tai lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää (N = 211). Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

Tutkimukseen soveltuivat potilaat, joilla oli metastasoitunut kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metastasoituneeseen kastroatioresistenttiin eturauhassyöpään systeemistä hoitoa, lukuun ottamatta aiempaa lyhytkestoista (enintään 4 kuukautta) abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmähoitoa ja parhaillaan saamaansa androgeenideprivaatiohoitoa. Kaikkien potilaiden plasma-, veri- ja/tai kasvainkudosnäytteet testattiin rinnakkaissekvensoinnilla (NGS) ituradan ja/tai somaattisen HRR-geenimutaatiostatuksen määrittämiseksi. Tutkimukseen otettiin mukaan 225 tutkittavaa, joilla oli BRCA1/2-mutaatioita (113 sai Akeega-valmistetta). Tutkimukseen otettiin lisäksi 198 potilasta, joilla oli muita kuin BRCA1/2-mutaatioita (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 sai Akeega-valmistetta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression free survival, rPFS), joka perustui sokkoutetun, riippumattoman ja keskitetyn arvioijatahon (blinded independent central radiology, BICR) tarkasteluun kiinteitä kasvaimia koskevien RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1 -kriteerien (pehmeät ja kudosleesiöt) ja PCWG-3 (Prostate Cancer Working Group-3) -kriteerien (luuston leesiöt) perusteella. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika oireiseen etenemiseen, aika sytotoksiseen solunsalpaajahoitoon ja kokonaiselossaoloaika.

Ensisijaiset tehon tulokset kaikki HRR-statukset käsittävässä potilasjoukossa, kun seuranta-ajan mediaani oli 18,6 kuukautta, osoittivat sokkoutetun, riippumattoman ja keskitetyn arvioijatahon arvioimassa radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa tilastollisesti merkitsevää pitenemistä (riskisuhde = 0,729 [95 %:n luottamusväli: 0,556; 0,956; p = 0,0217]).

Taulukossa 4 on yhteenveto MAGNITUDE-tutkimuksen kohorttiin 1 mukaan otettujen BRCA-potilaiden demografisista ja lähtötilanteen ominaisuuksista. PSA-arvon mediaani diagnoosin yhteydessä oli 41,07 µg/l (vaihteluväli 01–12 080). Kaikkien potilaiden ECOG PS (Eastern

Cooperative Oncology Group Performance Status) -pisteet tutkimukseen mukaan tullessaan olivat 0 tai 1. Kaikki potilaat, joille ei ollut tehty kivesten poistoleikkausta, jatkoivat perushoitona androgeenidepriivaatiohoidon ja GnRH-analogin yhdistelmää.

Taulukko 4. Yhteenvedo demografisista ja lähtötilanteen ominaisuuksista MAGNITUDE-tutkimuksen kohortissa 1 (BRCA)

	Yhteensä N = 225 n (%)
Ikä (vuotta)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65–74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Mediaani	68,0
Vaihteluväli	43–100
Etninen tausta	
Valkoihoinen	162 (72,0)
Aasialainen	38 (16,9)
Mustaihoinen	3 (1,3)
Ei tiedossa	22 (9,8)
Ositustekijät	
Aiempi altistus taksaanisolunsalpaajahoidolle	55 (24,4)
Aiempi altistus androgeenireseptoriin kohdentuvalle hoidolle	11 (4,9)
Aiempi abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän käyttö	59 (26,2)
Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa	
Gleason-pisteet ≥ 8	155 (69,2)
Luuston affisioituminen	192 (85,3)
Viskeraalinen sairaus (maksat, keuhkot, lisämuna- ja muut)	48 (21,3)
Metastaasiluokitus alkuvaiheen diagnoosin yhteydessä (M1)	120 (53,3)
Alkuvaiheen diagnoosista satunnaistamiseen kuluneen ajan mediaani (vuotta)	2,26
Metastasoituneen kastroatioresistentin eturauhassyövän toteamisesta ensimmäiseen annokseen kuluneen ajan mediaani (vuotta)	0,27
BPI-SF-kipupisteet lähtötilanteessa (viimeiset pisteet ennen ensimmäistä annosta)	
0	114 (50,7)
1–3	91 (40,4)
> 3	20 (8,9)

Primaarianalyysissä havaittiin sokkoutetun, riippumattoman ja keskitetyn arvioijatahon arvioiman radiologisen tautivapaan elossaoloajan pidentyneen niraparibin sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneilla BRCA-potilasjoukon tutkittavilla tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen sekä abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää saaneisiin BRCA-potilasjoukon tutkittaviin. BRCA-potilasjoukon keskeiset tehotulokset esitetään taulukossa 5. Sokkoutetun, riippumattoman ja keskitetyn arvioijatahon arvioiman radiologisen tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meierin käyrät BRCA-potilasjoukossa esitetään kuvassa 1.

Taulukko 5. MAGNITUDE-tutkimuksen BRCA-potilasjoukosta saadut tehoa koskevat tulokset

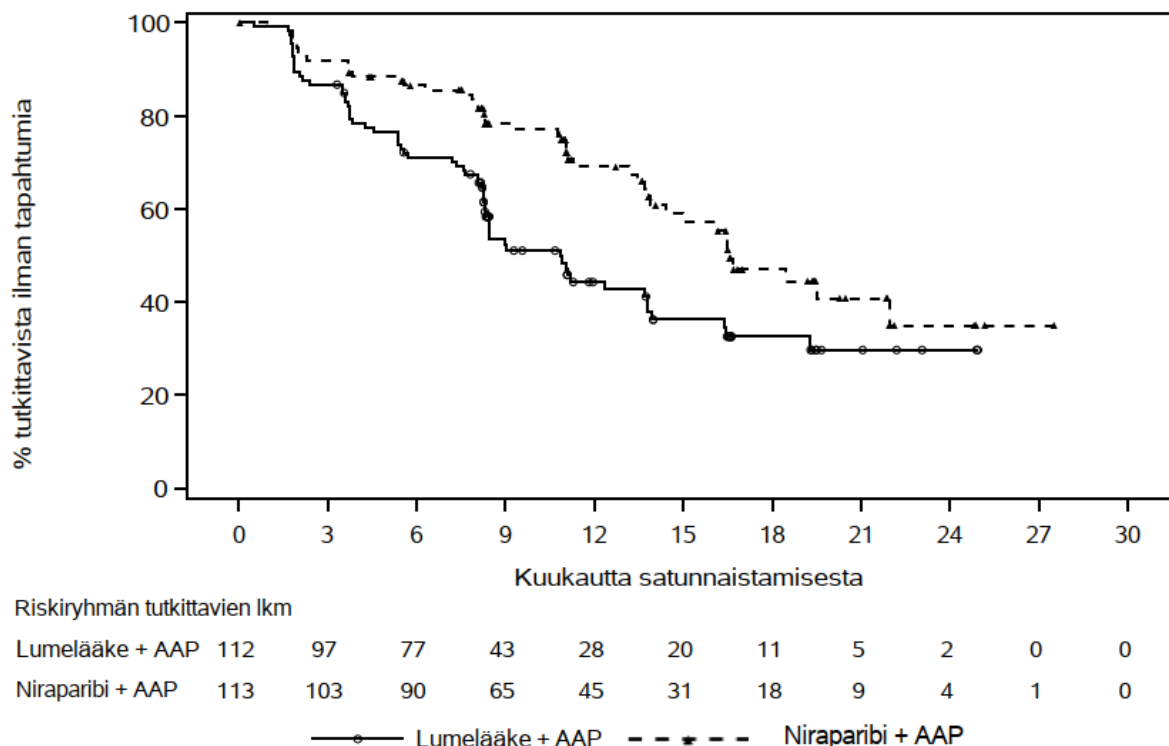
Päätetapahtumat	Akeega (N = 113)	Lumelääke (N = 112)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)¹		
Sairauden etenemistä tai kuolemaa koskeva tapahtuma (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)

Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,533 (0,361; 0,789)
p-arvo	0,0014
Kokonaiselossaoloaika²	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,881 (0,582; 1,335)

¹ Primaarianalyysi/välialalyysi (tietojen keruun katkaisu: 8. lokakuuta 2021), kun seuranta-ajan mediaani oli 18,6 kuukautta

² 2. välialalyysi (tietojen keruun katkaisu: 17. kesäkuuta 2022), kun seuranta-ajan mediaani oli 26,8 kuukautta
NE = ei arvioitavissa

Kuva 1. Kaplan–Meierin kuvaaja sokkoutetun, riippumattoman ja keskitetyn arvioijatahon arvioimasta radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta BRCA-potilasjoukossa (MAGNITUDE, primaarianalyysi)



Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Akeega-valmisteen käytöstä eturauhasen syöpäkasvainten hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriisten potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Niraparibin ja abirateronin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan osakomponentin altistukseen. Niraparibin ja abirateronin AUC- ja C_{max} -arvot ovat verrannolliset annettaessa niraparibia ja abirateronia Akeega-kalvopäällysteisten tablettien tavanomaisena vahvuutena (100 mg/500 mg) tai erillisistä valmisteista koostuvana yhdistelmänä verrattuna altistukseen vastaavina monoterapioina.

Imeytyminen

Akeega

Kun Akeega-tabletteja annettiin useina annoksina metastasoitunutta kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaville potilaille paastotilassa ja modifioidussa paastotilassa, maksimipitoisuus plasmassa saavutettiin niraparibin osalta 3 tunnissa (mediaani) ja abirateronin osalta 1,5 tunnissa (mediaani).

Vastaavassa hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa kalvopäällysteisten Akeega-tablettien pienemmällä vahvuudella (2 x 50 mg/500 mg) hoitoa saaneilla metastasoitunutta kastroatioresistenttiä

eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (n = 67) abirateronin huippupitoisuus (C_{max}) oli 33 % ja kokonaisaltistus (AUC_{0-72h}) abirateronille oli 22 % suurempi kuin altistus potilailla (n = 67), jotka ottivat samoja vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina (100 mg:n niraparibikapseli ja 4 x 250 mg:n abirateroniasetaattitablettia) (ks. kohta 4.2). Altistuksen vaihtelu (variaatiokerroin) tutkittavien välillä oli huippupitoisuuden osalta 80,4 % ja kokonaisaltistuksen osalta 72,9 %. Niraparibialtistus oli kalvopäälysteisten Akeega-tablettien pienempää vahvuutta ja samoja vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina saaneilla verrannollinen.

Niraparibi

Niraparibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 73 %. Niraparibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Sen läpäisevyys ja biologinen hyötyosuus ovat suuret, joten kliinisesti oleellisten yhteisvaikutusten riski näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa on kuitenkin epätodennäköinen.

Abirateroniasetaatti

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi (ks. kohta 5.1).

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvaisuudesta riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateroniasetaatin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abirateroniasetaattia ei siksi saa ottaa ruoan kanssa.

Jakautuminen

Niraparibin laskennallinen jakautumistilavuus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 1 117 l ja abirateronin osalta se oli 25 774 l, mikä osoittaa laajan ekstravaskulaarisen jakautumisen.

Niraparibi

Niraparibi sitoutui kohtalaisesti (83,0 %) ihmisen plasmassa proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin.

Abirateroniasetaatti

^{14}C -abirateronista ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu 99,8 %.

Biotransformaatio

Niraparibi

Niraparibi metaboloituu pääasiassa karboksyyliesterasien välityksellä pääasialliseksi inaktiiviseksi metaboliitiksi M1:ksi. M1 ja M10 (myöhemmin muodostuneet M1:n glukuronidit) olivat massatasetutkimuksessa pääasialliset kiertävät metaboliitit. CYP3A4:ää suoliston tasolla estävän vaikutuksen mahdollisuutta ei ole selvitetty relevanteilla niraparibipitoisuuksilla. *In vitro* niraparibi indusoi suurina pitoisuuksina heikosti CYP1A2:ta.

Abirateroniasetaatti

Kun ^{14}C -abirateroniasetaatti annetaan kapseleina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu karboksyyliesterasien välityksellä abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Abirateroni on CYP3A4:n ja sulfotransferaasi 2A1:n (SULT2A1) substraatti. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti, vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta. Abirateroni on maksassa lääkkeitä metaboloivien entsyymien CYP2D6:n ja CYP2C8:n estäjä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Akeega

Annettaessa niraparibia ja abirateronia yhdistelmänä niraparibin keskimääräinen $t_{1/2}$ oli noin 62 tuntia ja abirateronilla se oli 20 tuntia, ja niraparibin laskennallinen puhdistuma (CL/F) oli 16,7 l/h ja

abirateronilla se oli 1 673 l/h; nämä perustuvat metastasoitunutta kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien tutkittavien populaatiofarmakokineettiseen analyysiin.

Niraparibi

Niraparibi eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen sekä munuaisten kautta. Suun kautta annetun 300 mg:n [¹⁴C]-niraparibikerta-annoksen jälkeen keskimäärin 86,2 % (vaihteluväli 71–91 %) annoksesta havaittiin 21 päivän aikana virtsassa ja ulosteissa. Virtsassa havaittu radioaktiivisuus vastasi 47,5 %:a (vaihteluväli 33,4–60,2 %) ja ulosteessa havaittu radioaktiivisuus vastasi 38,8 %:a (vaihteluväli 28,3–47,0 %) annoksesta. Kuuden päivän aikana kerätyissä yhdistetyissä näytteissä 40,0 % annoksesta havaittiin virtsassa pääasiassa metaboliitteina ja 31,6 % annoksesta havaittiin ulosteissa pääasiassa muuttumattomana niraparibina. M1-metaboliitti on MATE1- (Multidrug And Toxin Extrusion) ja MATE2-kuljettajaproteiinien substraatti.

Abirateroniasetaatti

Kun suun kautta annettiin 1 000 mg ¹⁴C-abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todettiin ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

Niraparibin tai abirateronin vaikutukset kuljettajaproteiineihin

Niraparibi estää heikosti P-gp:tä IC50-arvolla 161 μM. Niraparibi on BCRP:n, OCT1:n (orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1), MATE-1- ja -2-kuljettajaproteiinien estäjä IC50-arvoilla 5,8 μM (BCRP), 34,4 μM (OCT1), 0,18 μM (MATE-1) ja ≤ 0,14 μM (MATE-2). Abirateronin pääasiallisten metaboliittien abirateronisulfaatin ja N-oksidiabirateronisulfaatin osoitettiin estävän lääkeaineita maksasoluihin kuljettavan OATP1B1:n (orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1) toimintaa, minkä seurauksena altistus OATP1B1:n välityksellä eliminoituville lääkevalmisteille plasmassa saattaa suurentua. Kuljettajaproteiiniin OATP1B1 perustuvien yhteisvaikutusten varmistamiseksi ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Erityispopulaatio-ryhmät

Maksan vajaatoiminta

Eturauhassyöpää sairastavat potilaat saivat kliinisissä tutkimuksissa pelkästään niraparibia tai niraparibin ja abirateroniasetaatin yhdistelmää, ja näistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievä maksan vajaatoiminta (NCI-ODWG-kriteerit, n = 231) ei vaikuttanut altistukseen niraparibille.

Syöpäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin NCI-ODWG-kriteerejä maksan vajaatoiminta-asteen luokitteluun; 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen niraparibin AUC_{inf}-arvo oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n = 8) 1,56-kertainen (90 %:n luottamusväli: 1,06; 2,30) verrattuna niraparibin AUC_{inf}-arvoon potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 9).

Abirateronin farmakokineettiikkaa tutkittiin tutkittavilla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child–Pugh-luokka A, n = 8) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B, n = 8) maksan vajaatoimintaa ja 8:lla terveellä verrokillä. Suun kautta otetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen systeeminen abirateronialtistus suureni lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla tutkittavilla noin 1,11-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla tutkittavilla noin 3,6-kertaiseksi.

Abirateronin farmakokineettiikkaa selvitettiin toisessa tutkimuksessa tutkittavilla, jotka sairastivat ennestään vaikeaa (n = 8) maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) ja 8:lla terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla abirateronin AUC-arvo suureni noin 7-kertaiseksi ja vapaan lääkeaineen fraktio suureni 1,8-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Akeega-valmisteen käytöstä keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eturauhassyöpää sairastavat potilaat saivat kliinisissä tutkimuksissa pelkästään niraparibia tai niraparibin ja abirateroniasetaatin yhdistelmää. Näistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievää (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min, n = 337) ja keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, n = 114) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla niraparibin puhdistuma oli hieman pienempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (altistus lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla enintään 13 % suurempi ja altistus keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 13–40 % suurempi).

Abirateronin farmakokinetiikkaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat säännöllistä hemodialyysihoitoa (n = 8) verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n = 8). Suun kautta otetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen systeeminen abirateronialtistus ei suurentunut loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat dialyysihoitoa. Akeega-valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Paino, ikä ja etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa pelkästään niraparibia tai abirateroniasetaattia tai niiden yhdistelmää:

- Painolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta niraparibialtistukseen (painon vaihteluväli: 43,3–165 kg) eikä abirateronialtistukseen (painon vaihteluväli: 56,0–135 kg).
- Iällä ei ollut merkittävää vaikutusta niraparibin (iän vaihteluväli 45–90 vuotta) ja abirateronin (iän vaihteluväli 19–85 vuotta) farmakokinetiikkaan.
- Tiedot ovat riittämättömiä päätelmien tekemiseksi etnisen taustan vaikutuksesta niraparibin ja abirateronin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Akeega-valmisteen farmakokinetiikan tutkimiseksi pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akeega

Akeega-valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia. Prekliiniset toksikologiset tiedot perustuvat niraparibilla ja abirateroniasetaatilla erikseen tehtyjen tutkimusten havaintoihin.

Niraparibi

Niraparibi estii *in vitro* dopamiinin kuljetusproteiinia pitoisuuksina, jotka olivat ihmisen altistusta pienempiä. Niraparibikerta-annokset lisäsivät hiirillä dopamiinin ja metaboliittien solunsisäisiä pitoisuuksia aivokuoressa. Hiirillä tehdyistä kahdesta kerta-annostutkimuksesta toisessa havaittiin vähentynyttä lokomotorista aktiivisuutta. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia käyttäytymisparametreihin ja/tai neurologisiin parametreihin, kun altistuksen arvioitiin olleen keskushermostossa samankaltainen tai pienempi kuin oletettu terapeutinen altistustaso.

Sekä rotilla että koirilla havaittiin vähentynyttä spermatogeneesia altistuksilla, jotka olivat terapeutista altistustasoa pienemmät, ja se korjautui pääosin neljän viikon kuluessa annon päättymisestä.

Niraparibi ei ollut mutageeninen bakteerimutageenisuustestissä (Amesin testi), mutta se oli klastogeeninen nisäkkäiden kromosomipoikkeavuusmäärityksessä *in vitro* ja rotan luuytimen mikrotumamäärityksessä *in vivo*. Tällainen klastogeenisuus on yhdenmukainen perimän epävakauden kanssa, mikä johtuu niraparibin ensisijaisista farmakologisista ominaisuuksista ja osoittaa mahdollisen genotoksisuuden ihmisillä.

Niraparibilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Niraparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Abirateroniasetaatti

Toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasten painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjautuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateronin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa abirateroniasetaatti heikensi hedelmällisyyttä, mutta tämä vaikutus korjautui täysin 4–16 viikon kuluessa abirateroniasetaatin annon lopettamisen jälkeen.

Rotalla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Ulkoisissa sukuelimissä havaittiin vaikutuksia, vaikka abirateroniasetaatti ei ollut teratogeeninen.

Kaikki vaikutukset näissä rotalla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateronin farmakologiseen vaikutukseen.

Lukuun ottamatta kaikissa toksikologisissa eläinkokeissa lisääntymiselimissä todettuja muutoksia, farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen transgeenisellä (Tg.rasH2) hiirellä tehdyssä kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotalla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateronin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille ominainen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Akeega 50 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Krospovidoni

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Natriumlauryylisulfaatti

Glyserolimonokaprylokapraatti

Polyvinyylialkoholi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Akeega 100 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Krospovidoni
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Natriumlauryylisulfaatti
Glyserolimonokaprylokapraatti
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi 28 päivän kartonkikotelo sisältää 56 kalvopäällysteistä tablettia kahdessa kartonkisessa taskupakkauksessa, joista kumpikin sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia PVdC/PE/PVC-läpipainopakkauksessa, jossa on alumiininen läpipainokalvo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä. Sen vuoksi naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää suojaimia, esim. suojakäsineitä, käsitellessään Akeega-valmistetta (ks. kohta 4.6).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin vesistöille (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1722/001

EU/1/23/1722/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.