

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter  
Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 50 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat tilsvarende 446 mg abirateron.

### Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib og 500 mg abirateronacetat tilsvarende 446 mg abirateron.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 241 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

### Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Guloransje til gulbrune, ovale, filmdrasjerte tabletter (22 mm x 11 mm), preget med "N 50 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

### Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje, ovale, filmdrasjerte tabletter (22 mm x 11 mm), preget med "N 100 A" på den ene siden, og glatte på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Akeega er indisert sammen med prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske), hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med niraparib og abirateronacetat pluss prednison eller prednisolon skal startes og ledes av en legespesialist med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakreft.

Før oppstart av behandling med Akeega må positiv BRCA-status fastslås ved bruk av en validert analysemetode (se pkt. 5.1).

### Dosering

Den anbefalte startdosen av Akeega er 200 mg/1 000 mg (to 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat tabletter), som én daglig dose til omtrent samme tid hver dag (se "Administrasjonsmåte" nedenfor). Tablettene på 50 mg/500 mg er tilgjengelige for dosereduksjon.

Medisinsk kastrasjon med et gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal fortsette under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

#### *Dosering av prednison eller prednisolon*

Akeega brukes sammen med 10 mg prednison eller prednisolon daglig.

#### *Behandlingsvarighet*

Pasienter skal behandles frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

#### *Glemt dose*

Dersom en dose av enten Akeega, prednison eller prednisolon glemmes, skal den tas så snart som mulig samme dag, og vanlig doseringsplan gjenopptas neste dag. Det må ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

#### *Dosejustering ved bivirkninger*

##### Ikke-hematologiske bivirkninger

Hos pasienter som får ikke-hematologiske bivirkninger av grad  $\geq 3$ , skal behandlingen avbrytes og relevant medisinsk behandling iverksettes (se pkt. 4.4). Behandling med Akeega skal ikke gjenopptas før symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller baseline.

##### Hematologiske bivirkninger

Hos pasienter som får hematologisk toksisitet som er  $\geq$  grad 3 eller intolerabel, skal dosering med Akeega avbrytes i stedet for å seponeres, og støttebehandling overveies. Akeega skal seponeres permanent dersom hematologisk toksisitet ikke er redusert til et akseptabelt nivå innen 28 dager etter doseavbruddsperioden.

Anbefalingene for dosejustering ved trombocytopeni og nøytropeni er listet opp i tabell 1.

**Tabell 1: Anbefalinger for dosejustering ved trombocytopeni og nøytropeni**

Grad 1	Ingen endring, vurder ukentlig monitorering.
Grad 2	Minst ukentlig monitorering og vurder å avbryte Akeega til restituering til grad 1 eller baseline. <sup>1</sup> Gjenoppta Akeega med anbefaling om ukentlig monitorering i 28 dager etter gjenopptatt dosering.
Grad $\geq 3$	<p>Avbryt Akeega og monitorer minst ukentlig til trombocytter og nøytrofiler er restituert til grad 1 eller baseline.<sup>1</sup> Gjenoppta Akeega eller, hvis ønskelig, bruk <b>to tabletter av lav styrke</b> (50 mg/500 mg).</p> <p>Ukentlig monitorering av antall blodceller er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt dosering eller oppstart med dose med <b>lav styrke</b> (to tabletter av 50 mg/500 mg). Ved oppstart med dose med <b>lav styrke</b>, se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon.</p>
Andre forekomst $\geq$ grad 3	<p>Avbryt Akeega og monitorer minst ukentlig til trombocytter og/eller nøytrofiler er restituert til grad 1. Videre behandling skal gjenopptas med <b>to tabletter av lav styrke</b> (50 mg/500 mg).</p> <p>Ukentlig monitorering er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt behandling med <b>Akeega av lav styrke</b>. Ved oppstart med dose med <b>lav styrke</b> (to tabletter av 50 mg/500 mg), se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon.</p> <p>Dersom pasienten allerede fikk <b>Akeega tablett av lav styrke (50 mg/500 mg)</b>, vurder å seponere behandlingen.</p>
Tredje forekomst $\geq$ grad 3	Seponer behandlingen permanent.

<sup>1</sup> Under behandlingsavbrudd med Akeega kan behandling med abirateronacetat og prednison eller prednisolon vurderes av legen og gis for å opprettholde daglig dose av abirateronacetat (se preparatomtale for abirateronacetat).

Videre dosering med Akeega skal ikke gjenopptas før toksisitet grunnet trombocytopeni og nøytropeni er redusert til grad 1 eller baseline. Behandling kan gjenopptas med en lavere styrke av Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletter). For de hyppigst observerte bivirkningene, se pkt. 4.8.

Ved anemi av grad  $\geq 3$  skal Akeega avbrytes og støttebehandling gis til restituering til grad  $\leq 2$ . Dosereduksjon (to 50 mg/500 mg tabletter) bør vurderes dersom anemi vedvarer basert på klinisk vurdering. Anbefalingene for dosejustering ved anemi er listet opp i tabell 2.

**Tabell 2: Anbefalinger for dosejustering ved anemi**

Grad 1	Ingen endring, vurder ukentlig monitorering.
Grad 2	Minst ukentlig monitorering i 28 dager dersom anemi ved baseline var grad $\leq 1$ .
Grad $\geq 3$	Avbryt Akeega <sup>1</sup> og gi støttebehandling med monitorering minst ukentlig til restituering til grad $\leq 2$ . Dosereduksjon [ <b>to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg)</b> ] bør vurderes dersom anemi vedvarer basert på klinisk vurdering. Ved oppstart med dose med <b>lav styrke</b> , se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon.
Andre forekomst $\geq$ grad 3	Avbryt Akeega, gi støttebehandling og monitorer minst ukentlig til restituering til grad $\leq 2$ . Videre behandling skal gjenopptas med <b>to tabletter av lav styrke (50 mg/500 mg)</b> . Ukentlig monitorering er anbefalt i 28 dager etter gjenopptatt behandling med <b>Akeega av lav styrke</b> . Ved oppstart med dose med <b>lav styrke</b> , se "Anbefalt monitorering" nedenfor for ytterligere informasjon om leverfunksjon. Dersom pasienten allerede fikk <b>Akeega tablett av lav styrke (50 mg/500 mg)</b> , vurder å seponere behandlingen.
Tredje forekomst $\geq$ grad 3	Vurder å seponere behandlingen med Akeega basert på klinisk vurdering.

<sup>1</sup> Under behandlingsavbrudd med Akeega kan behandling med abirateronacetat og prednison eller prednisolon vurderes av legen og gis for å opprettholde daglig dose av abirateronacetat (se preparatomtale for abirateronacetat).

### *Levertoksisitet*

Hos pasienter som får levertoksisitet av grad  $\geq 3$  (alaninaminotransferase [ALAT]-økning eller aspartataminotransferase [ASAT]-økning over fem ganger øvre normalgrense [ULN]), skal behandling med Akeega avbrytes og leverfunksjonen monitoreres nøye (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan gjenopptas først etter at leverfunksjonsprøvene har returnert til pasientens baseline, og med et redusert dosenivå på én Akeega-tablett av vanlig styrke (tilsvarende 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetat). Hos pasienter hvor behandling gjenopptas skal serumtransaminaser monitoreres minst hver andre uke i tre måneder og deretter månedlig. Dersom levertoksisitet kommer tilbake ved den reduserte dosen på 100 mg/500 mg daglig (1 tablett), skal behandling med Akeega seponeres.

Hos pasienter som får alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) mens de får Akeega, skal behandlingen seponeres permanent.

Akeega skal seponeres permanent hos pasienter som får en samtidig økning i ALAT over  $3 \times$  ULN og totalbilirubin over  $2 \times$  ULN, i fravær av galleveisobstruksjon eller andre årsaker til samtidig økning (se pkt. 4.4).

### *Anbefalt monitorering*

Komplett blodtelling skal foretas før oppstart av behandling, ukentlig den første måneden, annenhver uke de neste to månedene, etterfulgt av månedlig monitorering det første året og deretter annenhver

måned i resten av behandlingsperioden for å monitorere for klinisk signifikante endringer i hematologiske parametre (se pkt. 4.4).

Serumaminotransferaser og totalbilirubin skal måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen, deretter månedlig det første året og annenhver måned i resten av behandlingsperioden. Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas. Serumkalium skal måles månedlig det første året og deretter annenhver måned i resten av behandlingsperioden (se pkt. 4.4).

Blodtrykksmåling skal foretas ukentlig de første to månedene, deretter månedlig det første året og annenhver måned i resten av behandlingsperioden.

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som får hypokalemi under behandling med Akeega, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå  $\geq 4,0$  mM.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med underliggende mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Det er ingen tilgjengelige data om klinisk sikkerhet og effekt ved gjentatte doser av Akeega administrert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Ingen dosejustering kan forutsettes. Bruk av Akeega skal vurderes nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart bør oppveie mulig risiko (se pkt. 4.4 og 5.2). Akeega er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, men nøye monitorering av sikkerhetsrelaterte hendelser skal foretas ved moderat nedsatt nyrefunksjon på grunn av mulig økt eksponering av niraparib. Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Akeega hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som gjennomgår hemodialyse. Akeega skal kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon dersom nytten oppveier mulig risiko, og pasienten skal overvåkes nøye for nyrefunksjon og bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Akeega i den pediatrike populasjonen.

### Administrasjonsmåte

Akeega er til oral bruk.

Tablettene må tas som en enkeltdose, én gang daglig. Akeega skal tas på tom mage, minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid (se pkt. 5.2). For optimal absorpsjon må Akeega tabletter svelges hele med vann. Tablettene må ikke deles, knuses eller tygges.

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Kvinner som er eller kan bli gravide skal bruke hansker ved håndtering av tablettene (se pkt. 6.6).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].

Akeega pluss prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223-behandling.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi og nøytropeni) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Akeega (se pkt. 4.2).

Komplett blodtelling ukentlig den første måneden, annenhver uke de neste to månedene, etterfulgt av månedlig monitorering det første året og deretter annenhver måned i resten av behandlingsperioden er anbefalt for å monitorere for klinisk signifikante endringer i hematologiske parametre under behandling (se pkt. 4.2).

Basert på individuelle laboratorieverdier kan ukentlig monitorering den andre måneden være nødvendig.

Dersom en pasient får alvorlig vedvarende hematologisk toksisitet, inkludert pancytopeni som ikke opphører innen 28 dager etter doseringsavbrudd, skal Akeega seponeres.

På grunn av risikoen for trombocytopeni skal andre legemidler som reduserer trombocytallet brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker Akeega (se pkt. 4.8).

Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd på grunn av hematologiske bivirkninger, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas (se pkt. 4.2).

##### Hypertensjon

Akeega kan forårsake hypertensjon, og underliggende hypertensjon skal være tilstrekkelig kontrollert før oppstart av behandling med Akeega. Blodtrykk skal måles minst ukentlig i to måneder, etterfulgt av månedlig det første året og deretter annenhver måned under behandling med Akeega.

##### Hypokalemi, væskeretensjon og kardiovaskulære bivirkninger grunnet mineralokortikoidoverskudd

Akeega kan forårsake hypokalemi og væskeretensjon (se pkt. 4.8) på grunn av økt mineralokortikoidnivå som følge av CYP17-hemming (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av et kortikosteroid undertrykker adrenokortikotrop hormon (ACTH), noe som medfører redusert insidens og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. de med hjertesvikt, alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig myokardinfarkt eller ventrikkelarytmi og de med alvorlig nedsatt nyrefunksjon). QT-forlengelse har blitt observert hos pasienter som får hypokalemi i forbindelse med behandling med Akeega. Hypokalemi og væskeretensjon skal korrigeres og kontrolleres.

Før behandling av pasienter med signifikant risiko for kongestiv hjertesvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt eller hjertehendelser som iskemisk hjertesykdom), skal hjertesvikten behandles og hjertefunksjonen optimaliseres. Væskeretensjon (vektøkning, perifert ødem) og andre tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt skal monitoreres annenhver uke i tre måneder, deretter månedlig og avvik korrigeres. Akeega skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en anamnese med kardiovaskulær sykdom.

Behandling av hjerterisikofaktorer (inkludert hypertensjon, dyslipidemi og diabetes) skal optimaliseres hos pasienter som får Akeega, og disse pasientene skal monitoreres for tegn og symptomer på hjertesykdom.

Abirateronacetat, en komponent i Akeega, øker mineralokortikoidnivået og innebærer en risiko for kardiovaskulære hendelser. Mineralokortikoidoverskudd kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon. Tidligere eksponering for androgensuppressiv behandling (ADT) samt høy alder er ytterligere risikofaktorer for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. MAGNITUDE-studien

ekskluderte pasienter med klinisk signifikant hjertesykdom påvist som myokardinfarkt, arterielle eller venøse trombotiske hendelser de siste seks månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse II til IV hjertesvikt eller målinger av hjerteejeksjonsfraksjon  $< 50\%$ . Pasienter med en anamnese med hjertesvikt skal optimaliseres klinisk, og relevant behandling av symptomer skal iverksettes. Ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon, skal seponering av Akeega vurderes.

#### Infeksjoner

I MAGNITUDE forekom alvorlige infeksjoner, inkludert covid-19-infeksjon med fatalt utfall, hyppigere hos pasienter behandlet med Akeega. Pasienter skal monitoreres for tegn og symptomer på infeksjon. Alvorlige infeksjoner kan oppstå i fravær av nøytropeni og/eller leukopeni.

#### Lungeembolisme (LE)

I MAGNITUDE ble tilfeller av LE rapportert hos pasienter behandlet med Akeega med høyere frekvens sammenlignet med kontrollpersoner. Pasienter med en anamnese med LE eller venøs trombose kan ha økt risiko for nye forekomster. Pasienter skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på LE. Dersom kliniske tegn på LE oppstår, skal pasienten evalueres umiddelbart, etterfulgt av relevant behandling.

#### Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk sykdom som kan ha symptomer som utvikles raskt, inkludert krampeanfall, hodepine, endret psykisk tilstand, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten hypertensjon. Diagnosen PRES må bekreftes ved hjerneskaning, fortrinnsvis magnetisk resonans (MR)-undersøkelse.

Det har vært rapporter om PRES hos pasienter som fikk 300 mg niraparib (en komponent i Akeega) som monoterapi i ovariekreftpopulasjonen. I MAGNITUDE-studien, blant prostatakreftpasienter behandlet med 200 mg niraparib, ble ingen PRES-tilfeller rapportert.

Ved PRES skal behandling med Akeega seponeres permanent og relevant medisinsk behandling iverksettes.

#### Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Levertoksisitet har blitt kjent som en viktig identifisert risiko ved abirateronacetat, en komponent i Akeega. Mekanismen for abirateronacetats levertoksisitet er ikke helt kjent. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (NCI-klassifisering) og pasienter med Child-Turcotte-Pugh klasse B eller C ble ekskludert fra kombinasjonsstudier med Akeega.

I MAGNITUDE-studien og alle kliniske kombinasjonsstudier ble risikoen for levertoksisitet redusert ved eksklusjon av pasienter med hepatitt eller signifikante leverfunksjonsforstyrrelser (serumnivå av totalbilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$  eller direkte bilirubin  $> 1 \times \text{ULN}$  og ASAT eller ALAT  $> 3 \times \text{ULN}$ ) ved baseline.

Uttalte økninger i leverenzymmer som medførte behandlingsavbrudd eller seponering forekom i kliniske studier, selv om dette var mindre vanlig (se pkt. 4.8). Serumnivå av aminotransferaser og totalbilirubin skal måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen og deretter månedlig. Ved oppstart med dose med lav styrke (to tabletter) etter doseavbrudd, skal leverfunksjonen monitoreres annenhver uke i seks uker på grunn av risiko for økt eksponering av abirateron (se pkt. 5.2), før regelmessig monitorering gjenopptas. Dersom kliniske symptomer eller tegn på levertoksisitet oppstår, skal serumnivå av transaminaser måles umiddelbart. Økninger i aminotransferaser hos pasienter som behandles med Akeega skal umiddelbart håndteres ved behandlingsavbrudd. Dersom ALAT eller ASAT på noe som helst tidspunkt øker over 5 ganger ULN, skal behandling med Akeega avbrytes og leverfunksjonen monitoreres nøye. Behandlingen kan gjenopptas først etter at leverfunksjonsprøvene har returnert til pasientens baseline, og med et redusert dosenivå (se pkt. 4.2).

Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter med økninger i ALAT eller ASAT  $> 20 \times \text{ULN}$ . Behandlingen skal seponeres permanent hos pasienter som får en samtidig økning i

ALAT  $> 3 \times \text{ULN}$  og totalbilirubin  $> 2 \times \text{ULN}$ , i fravær av galleveisobstruksjon eller andre årsaker til samtidig økning.

Hos pasienter som får alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) på noe som helst tidspunkt under behandlingen, skal behandling med Akeega seponeres permanent.

Pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt ble ekskludert fra kliniske studier, og det er derfor ingen data som støtter bruk av Akeega i denne populasjonen.

Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller ASAT eller totalbilirubin  $> 1,5\text{-}3 \times \text{ULN}$ ) har blitt vist å øke den systemiske eksponeringen av abirateron og niraparib (se pkt. 5.2). Det er ingen tilgjengelige data om klinisk sikkerhet og effekt ved gjentatte doser av Akeega administrert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av Akeega skal vurderes nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart skal oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Akeega skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

#### Hypoglykemi

Tilfeller av hypoglykemi har blitt rapportert når abirateronacetat (en komponent i Akeega) pluss prednison eller prednisolon ble gitt til pasienter med underliggende diabetes som fikk pioglitazon eller repaglinid (metaboliseres av CYP2C8) (se pkt. 4.5). Blodsukkeret skal derfor monitoreres hos pasienter med diabetes.

#### Myelodysplastisk syndrom / akutt myelogen leukemi (MDS/AML)

MDS/AML, inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt rapportert i ovariekræftstudier hos pasienter som fikk 300 mg niraparib (en komponent i Akeega).

Ingen tilfeller av MDS/AML har blitt observert hos pasienter behandlet med 200 mg niraparib og 1 000 mg abirateronacetat pluss prednison eller prednisolon.

Ved mistanke om MDS/AML eller langvarig hematologisk toksisitet som ikke har opphørt etter behandlingsavbrudd eller dosereduksjon, skal pasienten henvises til hematolog for videre utredning. Dersom MDS og/eller AML bekreftes, skal behandling med Akeega seponeres permanent, og pasienten skal få relevant behandling.

#### Seponering av kortikosteroider og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og monitorering for binyresvikt skal foretas hos pasienter hvor prednison eller prednisolon seponeres. Dersom behandling med Akeega fortsettes etter seponering av kortikosteroider, skal pasienten monitoreres for symptomer på mineralokortikoidoverskudd (se informasjon ovenfor).

Hos pasienter som får prednison eller prednisolon og utsettes for uvanlig stress, kan en økt dose av kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjonen.

#### Bentetthet

Redusert bentetthet kan oppstå hos menn med metastaserende avansert prostatakraft. Bruk av abirateronacetat (en komponent i Akeega) i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten.

#### Økt risiko for frakturer og mortalitet i kombinasjon med Radium (Ra) 223-diklorid

Behandling med Akeega pluss prednison eller prednisolon i kombinasjon med Ra-223-behandling er kontraindisert (se pkt. 4.3) på grunn av økt risiko for frakturer og en tendens til økt mortalitet hos prostatakraftpasienter med ingen eller milde symptomer, observert i kliniske studier med abirateronacetat, en komponent i Akeega.

Det anbefales at påfølgende behandling med Ra-223 ikke startes før minst fem dager etter siste dose med Akeega i kombinasjon med prednison eller prednisolon.

### Hyperglykemi

Bruk av glukokortikoider kan øke hyperglykemi, og blodsukkeret skal derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes.

### Effekter på skjelettmuskulatur

Tilfeller av myopati og rabdomyolyse har ikke blitt sett hos pasienter behandlet med Akeega. I monoterapistudier av abirateronacetat (en komponent i Akeega) oppsto de fleste tilfellene de første seks behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av abirateronacetat. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler forbundet med myopati/rabdomyolyse.

### Interaksjoner med andre legemidler

Sterke CYP3A4-indusere skal unngås under behandling, med mindre det ikke foreligger terapeutiske alternativer, på grunn av risiko for redusert eksponering av abirateron (se pkt. 4.5).

### Laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen kliniske studier som evaluerer legemiddelinteraksjoner har blitt utført med Akeega. Interaksjoner som har blitt identifisert i studier med enkeltkomponentene i Akeega (niraparib eller abirateronacetat) indikerer interaksjonene som kan oppstå med Akeega.

### Effekter av andre legemidler på niraparib eller abirateronacetat CYP3A4-indusere og -hemmere

Abirateron er et CYP3A4-substrat. I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner forbehandlet med den sterke CYP3A4-induseren rifampicin 600 mg daglig i seks dager, etterfulgt av en enkeltdose abirateronacetat 1 000 mg, ble gjennomsnittlig  $AUC_{\infty}$  for abirateron i plasma redusert med 55 %. Sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås under behandling med Akeega, med mindre det ikke foreligger behandlingsalternativer (se pkt. 4.4).

I en separat klinisk studie hos friske forsøkspersoner, hadde samtidig administrering av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron.

### Effekter av niraparib eller abirateronacetat på andre legemidler CYP2D6-substrater

Abirateron er en CYP2D6-hemmer. I en klinisk studie for å fastslå effekter av abirateronacetat pluss prednison (AAP) på en enkeltdose av CYP2D6-substratet dekstrometorfan, ble systemisk eksponering (AUC) av dekstrometorfan økt ca. 2,9 ganger.  $AUC_{24}$  for dekstrometorfan, den aktive metabolitten til dekstrometorfan, økte ca. 33 %. Dosereduksjon av legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres av CYP2D6 skal vurderes. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksykodon og tramadol.

### CYP2C8-substrater

Abirateron er en CYP2C8-hemmer. I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon, et CYP2C8-substrat, med 46 % og AUC falt med 10 % for både M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1 000 mg abirateronacetat. Pasienter skal monitoreres for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med



et smalt terapeutisk vindu, dersom det brukes samtidig med Akeega, på grunn av abirateronacetat komponenten. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2C8 er pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Bruk av Akeega sammen med vaksiner eller immunsuppressiva har ikke blitt undersøkt.

Data for niraparib, i kombinasjon med cytotoksiske legemidler, er begrensede. Forsiktighet skal utvises dersom Akeega brukes i kombinasjon med levende eller levende svekkede vaksiner, immunsuppressiva eller andre cytotoksiske legemidler.

#### *Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet*

Da androgensuppressiv behandling kan forlenge QT-intervallet, anbefales forsiktighet ved bruk av Akeega sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, slik som antiarytmika i klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika.

#### *Bruk sammen med spironolakton*

Spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke nivået av prostataspesifikt antigen (PSA).  
Bruk sammen med Akeega er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om virkestoffene i Akeega eller deres metabolitter finnes i spermie.

Under behandling og i fire måneder etter siste dose av Akeega:

- Bruk av kondom er nødvendig dersom pasienten har seksuell omgang med en gravid kvinne.
- Dersom pasienten har sex med en kvinne som kan bli gravid, er det nødvendig å bruke kondom sammen med annen sikker prevensjon.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

#### Graviditet

Akeega skal ikke brukes hos kvinner (se pkt. 4.3).

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Akeega hos gravide kvinner. Akeega har potensial til å forårsake fosterskade basert på virkningsmekanismen til begge komponentene og funn fra dyrestudier med abirateronacetat. Ingen dyrestudier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført med niraparib (se pkt. 5.3).

#### Amming

Akeega skal ikke brukes hos kvinner.

#### Fertilitet

Det er ingen kliniske data på fertilitet for Akeega. I dyrestudier ble fertilitet hos hanndyr redusert med niraparib eller abirateronacetat, men disse effektene var reversible etter seponering av behandling (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Akeega har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som bruker Akeega kan oppleve asteni, fatigue, svimmelhet eller konsentrasjonsvansker. Pasienter skal utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Samlet sikkerhetsprofil for Akeega er basert på data fra en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, MAGNITUDE kohort 1 (N = 212). De hyppigst observerte bivirkningene uavhengig av grad som forekom hos > 10 % i armen med niraparib pluss AAP var anemi (50,0 %), hypertensjon (33,0 %), forstoppelse (33,0 %), fatigue (29,7 %), kvalme (24,5 %), trombocytopeni (23,1 %), dyspné (17,9 %), ryggsmerte (17,0 %), redusert appetitt (15,6 %), nøytropeni (15,1 %), artralgi (15,1 %), oppkast (14,6 %), hypokalemi (13,7 %), svimmelhet (12,7%), insomni (11,3 %), hyperglykemi (11,8 %) og urinveisinfeksjon (10,4 %). De hyppigst observerte bivirkningene av grad 3-4 var anemi (30,2 %), hypertensjon (15,6 %), trombocytopeni (7,5 %), nøytropeni (6,6 %) og økt alkalisk fosfatase i blod (5,7 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger identifisert i kliniske studier**

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	svært vanlige	urinveisinfeksjon
	vanlige	pneumoni, bronkitt, nasofaryngitt
	mindre vanlige	urosepsis, konjunktivitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	svært vanlige	anemi, trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni
	vanlige	lymfopeni
	ikke kjent	pancytopeni <sup>7</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet	ikke kjent	overfølsomhet (inkludert anafylaksi) <sup>7</sup>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige	redusert appetitt, hypokalemi
	vanlige	hypertriglyseridemi
Psykiatriske lidelser	svært vanlige	insomni
	vanlige	depresjon, angst
	mindre vanlige	forvirringstilstand, kognitiv svikt <sup>8</sup>
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	svimmelhet
	vanlige	hodepine
	mindre vanlige	dysgeusi
	ikke kjent	posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) <sup>7</sup>
Hjertesykdommer	vanlige	takykardi, palpitasjon, atrieflimmer, hjertesvikt <sup>1</sup> , myokardinfarkt
	mindre vanlige	angina pectoris <sup>2</sup> , QT-forlengelse
Karsykdommer	svært vanlige	hypertensjon
	ikke kjent	hypertensiv krise <sup>7</sup>
Endokrine sykdommer	ikke kjent	binyresvikt <sup>9</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	dyspné
	vanlige	hoste, lungeemboli, pneumonitt
	mindre vanlige	epistakse
	ikke kjent	allergisk alveolitt <sup>9</sup>
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	forstoppelse, kvalme, oppkast
	vanlige	abdominalsmerte <sup>3</sup> , dyspepsi, diaré, abdominal distensjon, stomatitt, munntørrhet
	mindre vanlige	mukosainflammasjon
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	hepatitt <sup>4</sup>
	mindre vanlige	akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	utslett <sup>5</sup>

	mindre vanlige	fotosensitivitet
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	svært vanlige	ryggsmerte, artralgi
	vanlige	myalgi
	ikke kjent	myopati <sup>9</sup> , rabdomyolyse <sup>9</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	vanlige	hematuri
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	svært vanlige	fatigue, asteni
	vanlige	perifert ødem
<b>Undersøkelser</b>	svært vanlige	økt alkalisk fosfatase i blod, vektreduksjon
	vanlige	økt kreatinin i blod, økt ASAT, økt ALAT
	mindre vanlige	økt gammaglutamyltransferase
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	svært vanlige	frakturer <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Inkluderer kongestiv hjertesvikt, cor pulmonale, venstre ventrikkeldysfunksjon

<sup>2</sup> Inkluderer koronararteriesykdom, akutt koronarsyndrom

<sup>3</sup> Inkluderer smerte i øvre abdomen

<sup>4</sup> Inkluderer akutt, fulminant hepatitt, levercytolyse, levertoksisitet

<sup>5</sup> Inkluderer utslett, erytem, dermatitt, makulopapuløst utslett, kløende utslett

<sup>6</sup> Inkluderer osteoporose og osteoporoserelaterte frakturer

<sup>7</sup> Ikke observert med Akeega. Rapportert etter markedsføring ved niraparib monoterapi

<sup>8</sup> Ikke observert med Akeega. Rapportert ved niraparib monoterapi

<sup>9</sup> Ikke observert med Akeega. Rapportert etter markedsføring ved abirateron monoterapi

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Hematologisk toksisitet*

Hematologisk toksisitet (anemi, trombocytopeni og nøydropeni), inkludert laboratoriefunn, er de hyppigste bivirkningene relatert til niraparib (en komponent i Akeega). Disse bivirkningene oppsto vanligvis de første to behandlingsmånedene med synkende insidens over tid.

I MAGNITUDE-studien og andre Akeega-studier var følgende hematologiske parametre inklusjonskriterier: absolutt nøytrofiltall (ANC)  $\geq 1\ 500$  celler/mikroliter, trombocytter  $\geq 100\ 000$  celler/mikroliter og hemoglobin  $\geq 9$  g/dl. Hematologiske bivirkninger ble håndtert ved laboratoriemonitorering og dosejusteringer (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Anemi*

Anemi var den hyppigste bivirkningen (50,0 %) og vanligst observerte hendelsen av grad 3-4 (30,2 %) i MAGNITUDE-studien. Anemi oppsto tidlig i behandlingsforløpet (median tid til forekomst 59 dager). I MAGNITUDE-studien forekom doseringsavbrudd hos 22,6 % og dosereduksjon hos 13,7 % av pasientene. Tjuesyv prosent av pasientene fikk minst én anemirelatert transfusjon. Anemi forårsaket seponering hos et relativt lite antall pasienter (2,4 %).

### *Trombocytopeni*

I MAGNITUDE-studien rapporterte 23,1 % av behandlede pasienter trombocytopeni, og 7,5 % av pasientene fikk trombocytopeni av grad 3-4. Median tid fra første dose til første forekomst var 56 dager. I MAGNITUDE-studien ble trombocytopeni håndtert ved dosejustering (avbrudd hos 10,8 % og reduksjon hos 2,8 %) og trombocyttransfusjon (2,4 %) ved behov (se pkt. 4.2). Seponering forekom hos 0,5 % av pasientene. I MAGNITUDE-studien fikk 1,4 % av pasientene en blødningshendelse som ikke var livstruende.

### *Nøydropeni*

I MAGNITUDE-studien fikk 15,1 % av pasientene nøydropeni, og nøydropeni av grad 3-4 ble rapportert hos 6,6 % av pasientene. Median tid fra første dose til første rapport om nøydropeni var 54 dager. Nøydropeni medførte behandlingsavbrudd hos 6,6 % av pasientene og dosereduksjon hos 1,4 %. Det var ingen behandlingsseponering grunnet nøydropeni. I MAGNITUDE-studien hadde 0,9 % av pasientene en samtidig infeksjon.

### *Hypertensjon*

Hypertensjon er en bivirkning av begge komponentene i Akeega, og pasienter med ukontrollert hypertensjon (vedvarende systolisk blodtrykk [BT]  $\geq 160$  mmHg eller diastolisk BT  $\geq 100$  mmHg) ble ekskludert i alle kombinasjonsstudier. Hypertensjon ble rapportert hos 33 % av pasientene, hvorav 15,6 % hadde grad  $\geq 3$ . Median tid til forekomst av hypertensjon var 60,5 dager. Hypertensjon ble behandlet med legemidler.

Pasientenes blodtrykk skulle være under kontroll før oppstart av behandling med Akeega, og blodtrykket skulle monitoreres under behandlingen (se pkt. 4.4).

### *Hjertehendelser*

I MAGNITUDE-studien var insidensen av hjertesykdom (alle grader) som behandlingsrelatert bivirkning lik i de to armene, unntatt for arytmi-kategorien, hvor bivirkninger ble observert hos 13,7 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 7,6 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP (se pkt. 4.4). Høyere frekvens av arytmi skyldtes i stor grad lavgradige hendelser med palpitasjon, takykardi og atriearytmi.

Median tid til forekomst av arytmi-hendelser var 105 dager i armen med niraparib pluss AAP og 262 dager i armen med placebo pluss AAP. Arytmi-hendelser opphørte hos 62 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 63 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP.

Insidensen av hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt var 2,4 % i armen med niraparib pluss AAP og 1,9 % i armen med placebo pluss AAP. Median tid til forekomst av hjertesvikt som bivirkning av spesiell interesse (AESI) var 206 dager i armen med niraparib pluss AAP og 83 dager i armen med placebo pluss AAP. Hjertesvikthendelser opphørte hos 20 % av pasientene i armen med niraparib pluss AAP og 25 % av pasientene i armen med placebo pluss AAP.

Gruppebetegnelsen iskemisk hjertesykdom (inkludert de foretrukne betegnelse angina pectoris, akutt myokardinfarkt, akutt koronarsyndrom, ustabil angina og koronararteriesklerose) forekom hos 4,2 % i armen med niraparib pluss AAP og 4,3 % i armen med placebo pluss AAP. Median tid til forekomst av iskemisk hjertesykdom som AESI var 538 dager i armen med niraparib pluss AAP og 257 dager i armen med placebo pluss AAP. Hendelser med iskemisk hjertesykdom opphørte hos 78 % av pasientene i begge armer.

### *Levertoksisitet*

Totalinsidensen av levertoksisitet i MAGNITUDE-studien var lik i armene med niraparib pluss AAP (12,7 %) og placebo pluss AAP (12,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4). De fleste av disse hendelsene var lavgradige aminotransferaseøkninger. Hendelser av grad 3 forekom hos 1,4 % av pasientene og en hendelse av grad 4 forekom hos kun én pasient (0,5 %). Insidensen av alvorlige bivirkninger var også 0,9 %. Median tid til forekomst av levertoksisitet i MAGNITUDE-studien var 34 dager. Levertoksisitet ble håndtert ved doseringsavbrudd hos 0,9 % og dosereduksjon hos 0,5 % av pasientene. I MAGNITUDE-studien seponerte 0,5 % av pasientene behandling på grunn av levertoksisitet.

### Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført med Akeega hos pediatrike pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen spesifikk behandling ved eventuell overdosering av Akeega. Ved en eventuell overdosering skal leger iverksette generelle støttetiltak og behandle pasienten symptomatisk, inkludert

monitorering for arytmi, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen skal også overvåkes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX

#### Virkningsmekanisme

Akeega er en kombinasjon av niraparib, en hemmer av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP), og abirateronacetat (et prodrug for abirateron), en CYP17-hemmer rettet mot to onkogene forbindelser hos pasienter med mCRPC og HRR-genmutasjoner.

#### *Niraparib*

Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som medvirker ved DNA-reparasjon. *In vitro*-studier har vist at niraparibindusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARP-enzymaktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser, som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

#### *Abirateronacetat*

Abirateronacetat omdannes *in vivo* til abirateron, en androgenbiosyntesehemmer. Spesifikt hemmer abirateron selektivt enzymet 17 $\alpha$ -hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzymet uttrykkes i, og er nødvendig for, androgenbiosyntese i testikkel-, binyre- og prostatakjønnetvev. CYP17 katalyserer omdannelse av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstenedion, ved 17 $\alpha$ -hydroksylering og spalting av C17,20-bindingen. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene (se pkt. 4.4).

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivåer. Androgensuppressiv behandling, slik som behandling med luteiniserende hormon-frisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjon i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjon i binyrene eller i tumor. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til ikke detekterbare nivåer (ved bruk av kommersielle analyser) når det gis sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Abirateronacetat*

Abirateron reduserer serumtestosteron og andre androgener til nivåer under de som oppnås ved bruk av LHRH-analoger alene eller ved orkiektomi. Dette skyldes den selektive hemmingen av CYP17-enzymet som er nødvendig for androgenbiosyntese.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Førstelinjebehandling av mCRPC-pasienter med BRCA 1/2-mutasjoner*

Effekten av Akeega ble fastslått i en randomisert, placebokontrollert, multisenter, klinisk fase 3-studie av pasienter med mCRPC, MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

MAGNITUDE var en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenterstudie som evaluerte behandling med kombinasjonen av niraparib (200 mg) og abirateronacetat (1 000 mg) pluss prednison (10 mg) daglig mot AAP standardbehandling. Effektdata er basert på kohort 1 som besto av 423 pasienter med mCRPC og utvalgte HRR-genmutasjoner, som ble randomisert (1:1) til å få enten niraparib pluss AAP (N = 212) eller placebo pluss AAP (N = 211) oralt daglig. Behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

Pasienter med mCRPC som ikke hadde fått tidligere systemisk behandling ved mCRPC, unntatt i en kort periode med tidligere AAP (opptil 4 måneder) og pågående ADT, kunne inkluderes. Plasma-,

blod- og/eller tumorvevsprøver fra alle pasienter ble undersøkt med validerte nestegenerasjons sekvenseringsanalyser for å fastslå kimbane og/eller somatisk HRR-genmutasjonsstatus. Det var 225 forsøkspersoner med en BRCA 1/2-mutasjon som ble inkludert i studien (113 mottok Akeega). I tillegg ble 198 forsøkspersoner med en ikke-BRCA 1/2-mutasjon (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) inkludert i studien (99 mottok Akeega).

Det primære endepunktet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) som fastslått av blindet uavhengig sentral radiologi (BICR)-vurdering, basert på RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1,1 (bløtvevs- og vevslesjoner) og PCWG-3 (Prostate Cancer Working Group-3)-kriteriene (skjelettslesjoner). Tid til symptomatisk progresjon (TSP), tid til cytotoksisk kjemoterapi (TCC) og totaloverlevelse (OS) ble inkludert som sekundære effektendepunkter.

I HRR-populasjonen viste de primære effektresultatene, ved en median oppfølging på 18,6 måneder, statistisk signifikant bedring i BICR-vurdert rPFS med HR = 0,729 (95 % KI: 0,556; 0,956; p = 0,0217).

Tabell 4 oppsummerer demografiske og *baseline*-egenskaper hos BRCA-pasienter inkludert i kohort 1 i MAGNITUDE-studien. Median PSA ved diagnostisering var 41,07 mikrogram/liter (variasjonsbredde 01-12 080). Alle pasienter hadde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved inklusjon i studien. Alle pasienter som ikke tidligere hadde gjennomgått orkiektomi fortsatte med androgensuppressiv bakgrunnsbehandling med en GnRH-analog.

**Tabell 4: Oppsummering av demografiske og *baseline*-egenskaper i MAGNITUDE-studiens kohort 1 (BRCA)**

	<b>Total N = 225 n (%)</b>
<b>Alder (år)</b>	
< 65	76 (33,8)
≥ 65-74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Median	68,0
Variasjonsbredde	43-100
<b>Etnisitet</b>	
Kaukasisk	162 (72,0)
Asiatisk	38 (16,9)
Mørkhudet av afrikansk opphav	3 (1,3)
Ukjent	22 (9,8)
<b>Stratifiseringsfaktorer</b>	
Tidligere eksponering for taksanbasert kjemoterapi	55 (24,4)
Tidligere eksponering for AR-rettet behandling	11 (4,9)
Tidligere AAP-bruk	59 (26,2)
<b>Sykdomsparametre ved baseline</b>	
Gleason-skår ≥ 8	155 (69,2)
Skjelettinvolvering	192 (85,3)
Visceral sykdom (lever, lunge, binyrekjertel, annet)	48 (21,3)
Metastase stadium ved første diagnose (M1)	120 (53,3)
Median tid fra første diagnose til randomisering (år)	2,26
Median tid fra mCRPC til første dose (år)	0,27
BPI-SF smerteskår ved baseline (siste skår før første dose)	
0	114 (50,7)
1 til 3	91 (40,4)
> 3	20 (8,9)

En statistisk signifikant bedring i BICR-vurdert rPFS ble observert i den primære analysen for BRCA-pasienter behandlet med niraparib pluss AAP, sammenlignet med BRCA-pasienter behandlet med placebo pluss AAP. De viktigste effektresultatene i BRCA-populasjonen er presentert i tabell 5. Kaplan-Meier-kurvene for BICR-vurdert rPFS i BRCA-populasjonen er vist i figur 1.

**Tabell 5: Effektresultater fra BRCA-populasjonen i MAGNITUDE-studien**

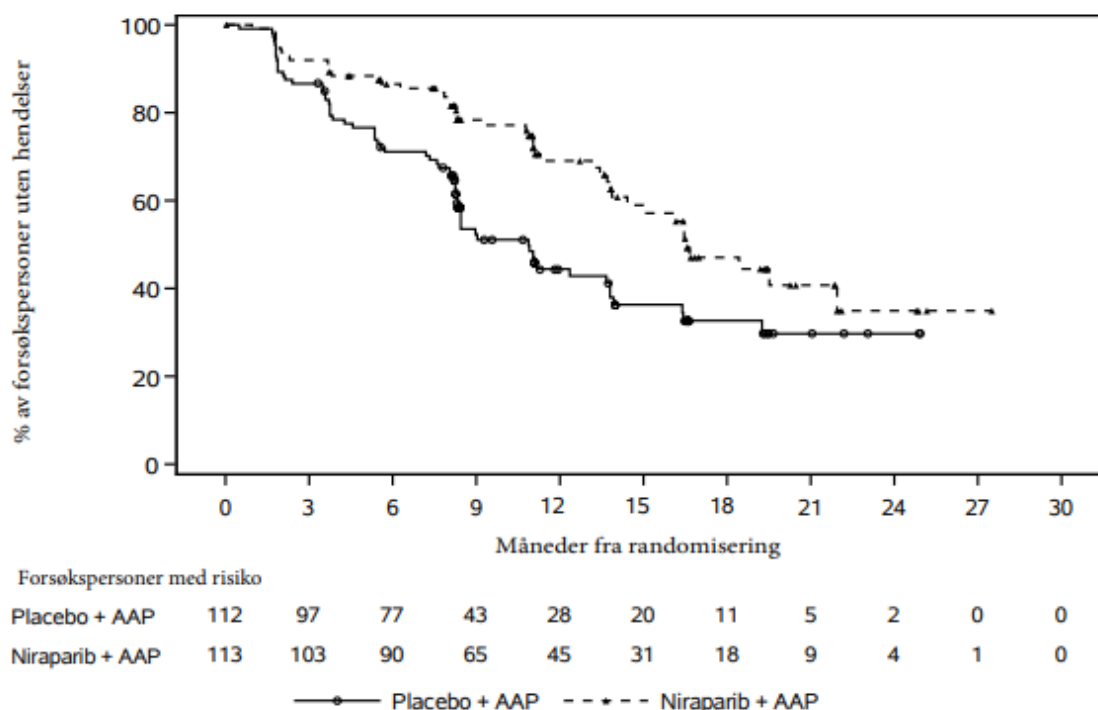
Endepunkter	Akeega (N = 113)	Placebo (N = 112)
<b>Radiografisk progresjonsfri overlevelse<sup>1</sup></b>		
Hendelse med sykdomsprogresjon eller død (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Median, måneder (95 % KI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Risikoforhold (95 % KI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-verdi	0,0014	
<b>Totaloverlevelse<sup>2</sup></b>		
Risikoforhold (95 % KI)	0,881 (0,582; 1,335)	

<sup>1</sup> Primæranalyse/interimanalyse (*data cut-off*: 08. oktober 2021), ved på 18,6 måneders median oppfølging

<sup>2</sup> Interimæranalyse 2 (*data cut-off*: 17. juni 2022), ved på 26,8 måneders median oppfølging

NE = Kan ikke anslås

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for BICR-vurdert radiologisk progresjonsfri overlevelse i BRCA-populasjonen (MAGNITUDE, primæranalyse)**



### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Akeega i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ondartede prostatasvulster. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig bruk av niraparib og abirateron påvirker ikke eksponeringen av enkeltkomponentene. AUC og  $C_{max}$  er sammenlignbar for niraparib og abirateron administrert som Akeega av vanlig styrke (100 mg/500 mg) filmdrasjert tablett eller som kombinasjon av individuelle komponenter sammenlignet med respektive monoterapi eksponeringer.

## Absorpsjon

### *Akeega*

Hos mCRPC-pasienter, under fastende og modifiserte fastende betingelser, ble maksimal plasmakonsentrasjon nådd innen en median på 3 timer for niraparib og en median på 1,5 timer for abirateron ved administrering av gjentatte doser med Akeega tabletter.

I en studie av relativ biotilgjengelighet var maksimal ( $C_{max}$ ) og total ( $AUC_{0-72h}$ ) eksponering av abirateron hos mCRPC-pasienter ( $n = 67$ ) behandlet med Akeega filmdrasjerte tabletter av lav styrke (2 x 50 mg/500 mg) henholdsvis 33 % og 22 % høyere, sammenlignet med eksponering hos pasienter ( $n = 67$ ) som tok virkestoffene hver for seg (100 mg niraparib-kapsel og 4 x 250 mg abirateronacetat-tabletter) (se pkt. 4.2). Interindividuell variasjon (% CV) i eksponering var henholdsvis 80,4 % og 72,9 %. Niraparibeksponeringen var sammenlignbar mellom Akeega filmdrasjerte tabletter av lav styrke og virkestoffene hver for seg.

### *Niraparib*

Absolutt biotilgjengelighet av niraparib er ca. 73 %. Niraparib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkrefresistensprotein (BCRP). Imidlertid, på grunn av dets høye permeabilitet og biotilgjengelighet, er risikoen for klinisk relevante interaksjoner med legemidler som hemmer disse transportproteinene lite sannsynlig.

### *Abirateronacetat*

Abirateronacetat omdannes raskt *in vivo* til abirateron (se pkt. 5.1).

Administrering av abirateronacetat sammen med mat, sammenlignet med administrering ved fastende betingelser, resulterte i en økning på opptil 10 ganger (AUC) og opptil 17 ganger ( $C_{max}$ ) i gjennomsnittlig systemisk eksponering av abirateron, avhengig av måltidets fettinnhold. Gitt den normale variasjonen i måltidens innhold og sammensetning, kan inntak av abirateronacetat sammen med måltider medføre svært variabel eksponering. Abirateronacetat må derfor ikke tas sammen med mat.

## Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er tilsynelatende distribusjonsvolum for niraparib og abirateron henholdsvis 1 117 liter og 25 774 liter, som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon.

### *Niraparib*

Niraparib er moderat proteinbundet i humant plasma (83,0 %), hovedsakelig til serumalbumin.

### *Abirateronacetat*

Plasmaproteinbindingen av  $^{14}C$ -abirateron i humant plasma er 99,8 %.

## Biotransformasjon

### *Niraparib*

Niraparib metaboliseres hovedsakelig av karboksylestaser (CE) til en inaktiv hovedmetabolitt, M1. I en massebalansestudie var M1 og M10 (påfølgende dannet M1-glukuronid) de sirkulerende hovedmetabolittene. Potensialet for å hemme CYP3A4 på intestinalt nivå har ikke blitt fastslått ved relevante niraparibkonsentrasjoner. Niraparib er en svak CYP1A2-induser ved høye konsentrasjoner *in vitro*.

### *Abirateronacetat*

Etter oral administrering av  $^{14}C$ -abirateronacetat som kapsler, hydrolyseres abirateronacetat av CE til abirateron, som deretter gjennomgår metabolisme, inkludert sulfatering, hydroksylering og oksidering, primært i lever. Abirateron er et substrat for CYP3A4 og sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). Det meste av sirkulerende radioaktivitet (ca. 92 %) foreligger i form av metabolitter av abirateron. Av 15 påviste metabolitter, representerer to hovedmetabolitter, abirateronsulfat og *N*-oksidabirateronsulfat, hver



ca. 43 % av total radioaktivitet. Abirateron er en hemmer av hepatisk metaboliserende legemiddel enzymer CYP2D6 og CYP2C8 (se pkt. 4.5).

### Eliminasjon

#### *Akeega*

Gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  for niraparib og abirateron gitt i kombinasjon er henholdsvis ca. 62 timer og 20 timer, og tilsynelatende CL/F for niraparib og abirateron er henholdsvis 16,7 liter/time og 1 673 liter/time basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hos forsøkspersoner med mCRPC.

#### *Niraparib*

Niraparib elimineres primært hepatobiliært og renalt. Etter oral administrering av en enkeltdose på 300 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-niraparib ble i gjennomsnitt 86,2 % (variasjonsbredde 71 % til 91 %) av dosen gjenfunnet i urin og *faeces* i løpet av 21 dager. Radioaktiv mengde gjenfunnet i urin utgjorde 47,5 % (variasjonsbredde 33,4 % til 60,2 %) og i *faeces* for 38,8 % (variasjonsbredde 28,3 % til 47,0 %) av dosen. Totalt i prøver tatt over 6 dager ble 40,0 % av dosen gjenfunnet i urin, primært som metabolitter, og 31,6 % av dosen ble gjenfunnet i *faeces*, primært som uendret niraparib. Metabolitten M1 er et substrat for MATE-1 og 2 (multidrug and toxin extrusion).

#### *Abirateronacetat*

Etter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -abirateronacetat 1 000 mg gjenfinnes ca. 88 % av den radioaktive dosen i *faeces* og ca. 5 % i urin. Forbindelsene i *faeces* er hovedsakelig uendret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % av administrert dose).

#### *Effekter av niraparib eller abirateron på transportproteiner*

Niraparib er en svak P-gp-hemmer med  $\text{IC}_{50} = 161$  mikroM. Niraparib hemmer BCRP, organisk aniontransportør 1 (OCT1), MATE-1 og 2 med  $\text{IC}_{50}$ -verdier på henholdsvis 5,8 mikroM, 34,4 mikroM, 0,18 mikroM og  $\leq 0,14$  mikroM. Hovedmetabolittene til abirateron, abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat ble vist å hemme leveropptakstransportøren, organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), og plasmaeksponeringen av legemidler som elimineres via OATP1B1 kan øke som en konsekvens. Det er ingen tilgjengelige kliniske data som støtter OATP1B1-baserte interaksjoner.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib alene eller niraparib/AA i kombinasjon, påvirket ikke mild nedsatt leverfunksjon (NCI-ODWG-kriteriene,  $n = 231$ ) eksponeringen av niraparib.

I en klinisk studie av kreftpasienter med bruk av NCI-ODWG-kriteriene til klassifisering av grad av nedsatt leverfunksjon, var niraparibs  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ( $n = 8$ ) 1,56 (90 % KI: 1,06 til 2,30) ganger niraparibs  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  hos pasienter med normal leverfunksjon ( $n = 9$ ) etter administrering av en 300 mg enkeltdose.

Farmakokinetikken til abirateron ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende mild ( $n = 8$ ) eller moderat ( $n = 8$ ) nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A og B) og hos 8 friske kontrollpersoner. Systemisk eksponering av abirateron etter en oral 1 000 mg enkeltdose økte med henholdsvis ca. 1,11 ganger og 3,6 ganger hos forsøkspersoner med underliggende mild og moderat nedsatt leverfunksjon.

I en annen studie ble farmakokinetikken til abirateron undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende alvorlig ( $n = 8$ ) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og hos 8 friske kontrollpersoner. AUC for abirateron økte med ca. 7 ganger og fraksjonen av fritt legemiddel økte med ca. 1,8 ganger hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Akeega hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib alene eller niraparib/AA i kombinasjon, hadde pasienter med mild (kreatinin-*clearance* 60-90 ml/minutt, n = 337) eller moderat (kreatinin-*clearance* 30-60 ml/minutt, n = 114) nedsatt nyrefunksjon lett redusert niraparib-*clearance* sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (opptil 13 % høyere eksponering ved mild og 13-40 % høyere eksponering ved moderat nedsatt nyrefunksjon).

Farmakokinetikken til abirateron ble sammenlignet hos pasienter med terminal nyresvikt i stabil hemodialysebehandling (n = 8) og matchede kontrollpersoner med normal nyrefunksjon (n = 8). Systemisk eksponering av abirateron etter en oral 1 000 mg enkeltdose viste ingen økning hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt i dialyse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Akeega hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### *Vekt, alder og etnisitet*

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier hvor prostatakreftpasienter fikk niraparib eller abirateronacetat alene eller i kombinasjon:

- Kroppsvekt hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av niraparib (kroppsvektområde: 43,3-165 kg) og abirateron (kroppsvektområde: 56,0-135 kg).
- Alder hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til niraparib (aldersområde 45-90 år) og abirateron (aldersområde 19-85 år).
- Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til etnisitetspåvirkning på farmakokinetikken til niraparib og abirateron.

### *Pediatrik populasjon*

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til Akeega hos pediatriske pasienter.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Akeega

Ingen prekliniske studier med Akeega har blitt utført. Prekliniske toksikologiske data er basert på funn fra individuelle studier med niraparib og abirateronacetat.

### Niraparib

Niraparib hemmet dopamintransportøren *in vitro* ved konsentrasjonsnivåer under humant eksponeringsnivåer. Hos mus økte enkeltdoser av niraparib intracellulært nivå av dopamin og metabolitter i cortex. Redusert lokomotorisk aktivitet ble sett i én av to enkeltdosestudier hos mus. Klinisk relevans av disse funnene er ikke kjent. Ingen effekt på atferdsrelaterte og/eller nevrologiske parametre har blitt observert i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og hunder ved estimerte CNS-eksponeringsnivåer tilsvarende eller lavere enn forventet terapeutisk eksponeringsnivå.

Redusert spermatogenese ble observert hos både rotter og hunder ved eksponeringsnivåer lavere enn terapeutisk eksponeringsnivå, og var stort sett reversibelt innen fire uker etter opphør av dosering.

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjons (Ames)-test, men var klastogent i en *in vitro* kromosomavvikstest på mammalske celler og i en *in vivo* mikronukleustest på rottebenmarg. Denne klastogeniteten samsvarer med genomisk ustabilitet som følge av den primære farmakologien til niraparib, og indikerer potensial for gentoksisitet hos mennesker.

Ingen studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført med niraparib.

Ingen studier av karsinogenitet har blitt utført med niraparib.

### Abirateronacetat

I toksisitetstester hos dyr ble nivået av sirkulerende testosteron signifikant redusert. Som følge av dette ble det observert reduksjon i organvekt og morfologiske og/eller histopatologiske endringer i reproduksjonsorganer, binyrer, hypofyse og brystkjertler. Alle endringer var fullstendig eller delvis

reversible. Endringer i reproduksjonsorganer og androgenfølsomme organer samsvarer med abiraterons farmakologi. Alle behandlingsrelaterte hormonelle endringer ble reversert eller opphørte etter en 4 ukers restitueringsperiode.

I fertilitetsstudier hos både hann- og hunnrotter reduserte abirateronacetat fertilitet, noe som ble fullstendig reversert innen fire til 16 uker etter seponering av abirateronacetat.

I en studie av utviklingstoksisitet hos rotter påvirket abirateronacetat drektighet, inkludert redusert fostervekt og -overlevelse. Effekter på eksterne genitalier ble observert selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studiene av fertilitet og utviklingstoksisitet hos rotter var alle effekter relatert til abiraterons farmakologiske aktivitet.

Utenom endringer i reproduksjonsorganer sett i alle toksikologistudier hos dyr, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Abirateronacetat var ikke karsinogent i en 6 måneders studie med transgene (Tg.rasH2) mus. I en 24 måneders karsinogenitetsstudie hos rotter økte abirateronacetat insidensen av neoplasmer i interstitielle celler i testikler. Dette funnet anses å være relatert til abiraterons farmakologiske virkning og rottespesifikt. Abirateronacetat var ikke karsinogent hos hunnrotter.

#### Evaluerings av miljørisiko (Environmental risiko assessment, ERA)

Virkestoffet abirateron viser en miljørisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Akeega 50 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

##### *Tablettkjerne*

Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon  
Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Natriumlaurylsulfat

##### *Filmdrasjering*

Jernoksid, svart (E 172)  
Jernoksid, rødt (E 172)  
Jernoksid, gult (E 172)  
Natriumlaurylsulfat  
Glyserolmonokaprylkaprat  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioksid (E 171)

#### Akeega 100 mg/500 mg filmdrasjerte tabletter

##### *Tablettkjerne*

Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon  
Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumlaurylsulfat

#### *FilmDrasjering*

Jernoksid, rødt (E 172)  
Jernoksid, gult (E 172)  
Natriumlaurylsulfat  
Glyserolmonokaprylkaprat  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioksid (E 171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hver 28-dagerseske inneholder 56 filmDrasjerte tabletter i to pappmapper som hver inneholder 28 filmDrasjerte tabletter i én blisterpakning av PVdC/PE/PVC med gjennomtrykksfolie av aluminium.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Basert på virkningsmekanismen kan dette legemidlet skade et foster under utvikling. Derfor skal kvinner som er eller kan bli gravide håndtere Akeega med beskyttelse, f.eks. hansker (se pkt. 4.6).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 5.3).

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

04/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.