

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten
 Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Niraparibtosilat 1 H₂O entsprechend 50 mg Niraparib und 500 mg Abirateronacetat entsprechend 446 mg Abirateron.

Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Niraparibtosilat 1 H₂O entsprechend 100 mg Niraparib und 500 mg Abirateronacetat entsprechend 446 mg Abirateron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 241 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten

Gelborange bis gelbbraune ovale Filmtabletten (22 mm × 11 mm), geprägt mit „N 50 A“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten

Orange-farbene ovale Filmtabletten (22 mm × 11 mm), geprägt mit „N 100 A“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Niraparib und Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon soll von Fachärzten mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet und überwacht werden.

Vor Beginn der Therapie mit Akeega muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Akeega beträgt 200 mg/1 000 mg (zwei Tabletten zu je 100 mg Niraparib/500 mg Abirateronacetat) als tägliche Einmalgabe etwa zur gleichen Tageszeit (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die 50 mg/500 mg Tablette ist für eine Dosisreduzierung verfügbar.

Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen (GnRH-Analogen) fortgeführt werden.

Dosierung von Prednison oder Prednisolon
 Akeega wird mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.

Dauer der Behandlung

Die Patienten sind bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität zu behandeln.

Ausgelassene Dosis

Wird eine Dosis von Akeega, Prednison oder Prednisolon ausgelassen, soll sie so bald wie möglich am gleichen Tag nachgeholt und am folgenden Tag soll wieder zum normalen Behandlungsplan übergegangen werden. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme auszugleichen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die nicht-hämatologische Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Akeega soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Hämatologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die eine ≥ Grad 3 oder eine nicht tolerierbare hämatologische Toxizität entwickeln, soll die Anwendung von Akeega eher unterbrochen als abgesetzt und eine Supportivbehandlung erwogen werden. Akeega muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn die hämatologische Toxizität nicht innerhalb von 28 Tagen nach der Dosisunter-

brechung auf ein akzeptables Niveau zurückgegangen ist.

Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Die weitere Anwendung von Akeega darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Toxizität aufgrund von Thrombozytopenie und Neutropenie auf Grad 1 verbessert hat oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Stärke von Akeega 50 mg/500 mg (2 Tabletten) wieder aufgenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 zu finden.

Bei einer Anämie von Grad ≥ 3 soll Akeega unterbrochen und eine Supportivbehandlung bis zum Rückgang auf Grad ≤ 2 durchgeführt werden. Eine Dosisreduzierung (zwei Tabletten zu 50 mg/500 mg) soll in Betracht gezogen werden, wenn die Anämie nach klinischer Beurteilung fortbesteht. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Hepatotoxizität

Falls Patienten eine Hepatotoxizität ≥ Grad 3 entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das Fünffache der oberen Grenze des Normbereichs [upper limit of normal, ULN]), soll die Behandlung mit Akeega unterbrochen und die Leberfunktion

Tabelle 1: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie

Grad 1	Keine Anpassung, wöchentliche Überwachung in Betracht ziehen
Grad 2	Mindestens wöchentliche Überwachung und Aussetzen von Akeega bis zum Rückgang auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert in Betracht ziehen. ¹ Erneute Einleitung von Akeega mit der Empfehlung zur wöchentlichen Überwachung für 28 Tage nach erneuter Dosis-einleitung.
Grad ≥ 3	Aussetzen von Akeega und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und Neutrophile auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurück gehen. ¹ Anschließend Akeega erneut einleiten oder, falls erforderlich, zwei Tabletten niedriger Stärke (50 mg/500 mg) anwenden. Eine wöchentliche Überwachung des Blutbildes wird für 28 Tage nach erneuter Dosis-einleitung oder nach der Einleitung der Dosis niedriger Stärke (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) empfohlen. Bei Einleitung der Dosis niedriger Stärke , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion.
Zweites Auftreten ≥ Grad 3	Aussetzen von Akeega und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und/oder Neutrophile auf Grad 1 zurück gehen. Die weitere Behandlung soll mit zwei Tabletten niedriger Stärke (50 mg/500 mg) wieder aufgenommen werden. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Akeega in niedriger Stärke wird eine wöchentliche Überwachung für 28 Tage empfohlen. Bei Einleitung der Dosis niedriger Stärke (zwei 50 mg/500 mg Tabletten), siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion. Wenn der Patient bereits mit Akeega-Tabletten in niedriger Stärke (50 mg/500 mg) behandelt wurde, ist ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.
Drittes Auftreten ≥ Grad 3	Behandlung dauerhaft absetzen.

¹ Während der Unterbrechung der Behandlung mit Akeega können Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom Arzt in Betracht gezogen und angewendet werden, um die Tagesdosis von Abirateronacetat aufrechtzuerhalten (siehe Fachinformation von Abirateronacetat).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie

Grad 1	Keine Anpassung, wöchentliche Überwachung in Betracht ziehen
Grad 2	Mindestens wöchentliche Überwachung für 28 Tage, wenn der Ausgangswert der Anämie Grad ≤ 1 war.
Grad ≥ 3	Aussetzen von Akeega ¹ und Supportivbehandlung mit mindestens wöchentlicher Überwachung, bis die Anämie auf Grad ≤ 2 zurückgeht. Eine Dosisreduzierung (zwei Tabletten niedriger Stärke [50 mg/500 mg]) soll in Betracht gezogen werden, wenn die Anämie nach klinischer Beurteilung fortbesteht. Bei Einleitung der Dosis niedriger Stärke , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion.
Zweites Auftreten \geq Grad 3	Aussetzen von Akeega, Supportivbehandlung und mindestens wöchentliche Überwachung, bis die Anämie auf Grad ≤ 2 zurückgeht. Die weitere Behandlung soll mit zwei Tabletten niedriger Stärke (50 mg/500 mg) wieder aufgenommen werden. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Akeega in niedriger Stärke wird eine wöchentliche Überwachung für 28 Tage empfohlen. Bei Einleitung der Dosis niedriger Stärke , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion. Wenn der Patient bereits mit Akeega-Tabletten in niedriger Stärke (50 mg/500 mg) behandelt wurde, ist ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.
Drittes Auftreten \geq Grad 3	Absetzen der Behandlung mit Akeega nach klinischem Ermessen in Betracht ziehen.

¹ Während der Unterbrechung der Behandlung mit Akeega können Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom Arzt in Betracht gezogen und angewendet werden, um die Tagesdosis von Abirateronacetat aufrechtzuerhalten (siehe Fachinformation von Abirateronacetat).

engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte des Patienten auf die Ausgangswerte und mit einer reduzierten Dosis von einer Tablette Akeega in normaler Stärke (entsprechend 100 mg Niraparib/500 mg Abirateronacetat) erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 100 mg/500 mg (1 Tablette) täglich erneut auf, muss die Behandlung mit Akeega abgebrochen werden.

Wenn Patienten während der Behandlung mit Akeega eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung der ALT-Werte auf mehr als $3 \times$ ULN und des Gesamtbilirubins auf mehr als $2 \times$ ULN entwickeln, ist Akeega dauerhaft abzusetzen, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Kontrollen

Ein großes Blutbild soll vor Behandlungsbeginn, im ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen durchgeführt werden, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung, um klinisch signifikante Veränderungen der hämatologischen Parameter zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behand-

lung, in den ersten drei Monaten der Behandlung zweiwöchentlich und dann im ersten Jahr monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Der Kalium-Spiegel im Serum soll während des ersten Jahres monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Blutdruck soll in den ersten zwei Monaten wöchentlich, im ersten Jahr monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate überwacht werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Akeega eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von $\geq 4,0$ mmol/l zu beachten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit zu Mehrfachgaben von Akeega bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor. Angaben zur Dosisanpassung können nicht gemacht

werden. Die Anwendung von Akeega ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig zu prüfen, wobei der Nutzen das mögliche Risiko eindeutig überwiegen soll (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Akeega kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenngleich bei mäßiger Nierenfunktionsstörung aufgrund der potenziell erhöhten Niraparib-Exposition eine engmaschige Überwachung in Hinblick auf sicherheitsrelevante Ereignisse erfolgen soll. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Akeega bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse vor. Akeega darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Patienten sollen in Hinblick auf die Nierenfunktion und unerwünschte Ereignisse sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Akeega bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Akeega ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen einmal täglich als Einzeldosis eingenommen werden. Akeega soll auf nüchternen Magen, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für eine optimale Aufnahme müssen Akeega-Tabletten unzerteilt mit Wasser geschluckt werden, sie dürfen nicht zerbrochen, zerkleinert oder gekaut werden.

Vorsichtsmaßnahme vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollen Handschuhe tragen, wenn sie die Tabletten anfassen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.6).

Schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh-Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].

Akeega plus Prednison oder Prednisolon ist in Kombination mit einer Ra-223-Behandlung kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Nebenwirkungen

Bei mit Akeega behandelten Patienten wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie) berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen hämatologischer Parameter unter der Behandlung wird empfohlen, im

ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen ein großes Blutbild durchzuführen, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf individuellen Laborwerten kann eine wöchentliche Überwachung während des zweiten Monats indiziert sein.

Entwickelt ein Patient schwere, anhaltende, hämatologische Toxizitäten einschließlich Panzytopenie, die innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung nicht abklingen, ist Akeega abzusetzen.

Aufgrund des Risikos einer Thrombozytopenie sollen andere Arzneimittel, die bekanntermaßen die Thrombozytenzahl verringern, bei Patienten, die Akeega einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn nach einer Dosisunterbrechung aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Akeega kann eine Hypertonie hervorrufen. Eine vorbestehende Hypertonie soll vor Beginn der Behandlung mit Akeega angemessen behandelt werden. Der Blutdruck soll unter der Behandlung mit Akeega in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach während des ersten Jahres monatlich und danach alle zwei Monate kontrolliert werden.

Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und kardiovaskuläre Nebenwirkungen infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses

Akeega kann aufgrund der erhöhten Mineralokortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1) Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch eine Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden) oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) verschlechtert werden könnten. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer Akeega-Behandlung entwickelten. Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzversagen oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) soll eine

Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll Akeega mit Vorsicht angewendet werden.

Das Management kardialer Risikofaktoren (einschließlich Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes) soll bei Patienten, die Akeega erhalten, optimiert werden und diese Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Herzerkrankung überwacht werden.

Abirateronacetat, ein Bestandteil von Akeega, erhöht den Mineralokortikoid-Spiegel und birgt ein Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein Mineralokortikoid-Überschuss kann Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Eine vorangegangene Androgendeprievationstherapie (ADT) sowie fortgeschrittenes Alter sind zusätzliche Risiken für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Bei der MAGNITUDE-Studie wurden Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle und venöse thrombotische Ereignisse in den letzten sechs Monaten, schwere oder instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV oder einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50 % ausgeschlossen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Anamnese sollen klinisch optimiert und eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden. Bei einer klinisch signifikanten Abnahme der Herzfunktion ist ein Absetzen von Akeega in Betracht zu ziehen.

Infektionen

In der MAGNITUDE-Studie traten schwere Infektionen, einschließlich COVID-19-Infektionen, mit tödlichem Ausgang bei mit Akeega behandelten Patienten häufiger auf. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Schwere Infektionen können ohne Neutropenie und/oder Leukopenie auftreten.

Lungenembolie (pulmonary embolism, PE)

In der MAGNITUDE-Studie wurden Fälle von PE bei Patienten, die mit Akeega behandelt wurden, häufiger berichtet als in der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit PE oder Venenthrombose in der Vorgeschichte besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer PE zu überwachen. Wenn klinische Anzeichen einer PE auftreten, sollen die Patienten umgehend untersucht und anschließend angemessen behandelt werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom (PRES)

PRES ist eine seltene, reversible neurologische Erkrankung, die mit sich schnell entwickelnden Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, verändertem Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikaler Blindheit mit oder ohne damit verbundene Hypertonie einhergehen kann. Die Diagnose eines PRES erfordert eine Bestätigung durch Bildgebung

des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT).

Es liegen Berichte über PRES bei Patientinnen vor, die 300 mg Niraparib (ein Bestandteil von Akeega) als Monotherapie bei Eierstockkrebs erhielten. In der MAGNITUDE-Studie wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit 200 mg Niraparib behandelt wurden, keine Fälle von PRES berichtet.

Im Falle eines PRES soll die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung

Hepatotoxizität wurde als wesentliches identifiziertes Risiko für Abirateronacetat, ein Bestandteil von Akeega, erkannt. Der Mechanismus der Hepatotoxizität von Abirateronacetat ist nicht vollständig geklärt. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung (NCI-Klassifikation) sowie Patienten mit Child-Turcotte-Pugh Klasse B und C wurden von den Kombinationsstudien mit Akeega ausgeschlossen.

In der MAGNITUDE-Studie und allen klinischen Kombinationsstudien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte (Gesamtbilirubin im Serum > 1,5 × ULN oder direktes Bilirubin > 1 × ULN und AST oder ALT > 3 × ULN) bei Baseline vermindert.

In klinischen Studien traten, obschon nur gelegentlich, deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zu einer Unterbrechung oder dem Absetzen der Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Beim Auftreten erhöhter Aminotransferase-Spiegel bei mit Akeega behandelten Patienten soll die Behandlung umgehend unterbrochen werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache des ULN kommt, soll die Behandlung mit Akeega unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung muss bei Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten > 20 × ULN dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung muss bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung von ALT > 3 × ULN und ein Gesamtbilirubin > 2 × ULN entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Akeega in dieser Population stützen.

Es hat sich gezeigt, dass eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder erhöhter AST-Wert und Gesamtbilirubin-Wert ($[total\ bilirubin, TB] > 1,5 \times bis\ 3 \times ULN$) die systemische Abirateron- und Niraparib-Exposition erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit zu Mehrfachgaben von Akeega bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Die Anwendung von Akeega ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig zu prüfen, wobei der Nutzen das mögliche Risiko eindeutig überwiegen soll (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Akeega darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Hypoglykämie

Es wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, wenn Abirateronacetat (ein Bestandteil von Akeega) plus Prednison oder Prednisolon von Patienten angewendet wurde, die bei einem vorbestehenden Diabetes Pioglitazon oder Repaglinid (metabolisiert durch CYP2C8) erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Daher soll der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes überwacht werden.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML)

MDS/AML, darunter tödlich verlaufende Fälle, wurden in Studien zum Ovarialkarzinom bei Patientinnen berichtet, die 300 mg Niraparib (ein Bestandteil von Akeega) erhielten.

Bei Patienten, die mit 200 mg Niraparib und 1 000 mg Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon behandelt wurden, wurden keine Fälle von MDS/AML beobachtet.

Bei Verdacht auf MDS/AML oder bei anhaltenden hämatologischen Toxizitäten, die nicht durch eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduzierung zurückgegangen sind, soll der Patient zur weiteren Beurteilung an einen Hämatologen überwiesen werden. Bei Bestätigung von MDS und/oder AML soll die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit Akeega nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralokortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortiko-

steroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

Knochendichte

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Abirateronacetat (einem Bestandteil von Akeega) zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Erhöhtes Fraktur- und Mortalitätsrisiko in Kombination mit Radium-223-Dichlorid

Die Behandlung mit Akeega plus Prednison oder Prednisolon in der Kombination mit einer Ra-223-Behandlung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grund hierfür ist ein erhöhtes Frakturrisiko und ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom, wie in klinischen Studien zu Abirateronacetat, einem Bestandteil von Akeega, beobachtet wurde.

Es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von fünf Tagen nach der letzten Einnahme von Akeega in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zu beginnen.

Hyperglykämie

Die Anwendung von Glukokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden keine Fälle von Myopathie und von Rhabdomyolyse bei mit Akeega behandelten Patienten beobachtet. In Monotherapie-Studien mit Abirateronacetat (einem Bestandteil von Akeega) traten die meisten Fälle innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung auf und waren nach Absetzen von Abirateronacetat reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung einer Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Starke CYP3A4-Induktoren sollen aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition von Abirateron während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurde keine klinische Studie zur Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Akeega durchgeführt. Wechselwirkungen, die in Studien mit einzelnen Bestandteilen von Akeega (Niraparib oder Abirateron-

acetat) identifiziert wurden, bestimmen die Wechselwirkungen, die bei Akeega auftreten können.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Niraparib oder Abirateronacetat CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Abirateron ist ein CYP3A4-Substrat. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden, die mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über sechs Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1 000 mg, war die mittlere Plasma AUC_∞ von Abirateron um 55 % verringert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung mit Akeega vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.4).

In einer separaten klinischen Studie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

Auswirkungen von Niraparib oder Abirateronacetat auf andere Arzneimittel CYP2D6-Substrate

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2D6. In einer klinischen Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat plus Prednison (AAP) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die AUC₂₄ für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33 % an. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol.

CYP2C8-Substrate

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2C8. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon, einem CYP2C8-Substrat, bei gleichzeitiger Gabe einer 1 000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46 % erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10 % verringert. Patienten sollen aufgrund der Abirateronacetat-Komponente auf Anzeichen von Toxizität im Zusammenhang mit einem CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Akeega angewendet wird. Beispiele für Arzneimittel, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, sind Pioglitazon und Repaglinid (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Akeega mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht.

Die Daten zu Niraparib in Kombination mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln

sind begrenzt. Bei Anwendung von Akeega in Kombination mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen, Immunsuppressiva oder mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Akeega mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

Anwendung mit Spironolacton

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Akeega wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von Akeega oder deren Metaboliten im Sperma vorhanden sind.

Während der Behandlung und in den vier Monaten nach der letzten Akeega-Dosis:

- Wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist, muss ein Kondom verwendet werden.
- Wenn der Patient mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Akeega ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Akeega bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus beider Bestandteile und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien mit Abirateronacetat kann Akeega den Fetus schädigen. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität mit Niraparib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Akeega ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Akeega vor. In tierexperimentellen Studien wurde die männliche Fertilität durch Niraparib oder Abirateronacetat vermindert. Diese Effekte waren jedoch nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Akeega hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Akeega einnehmen, können Asthenie, Fatigue, Schwindelgefühl oder Konzentrations-schwierigkeiten auftreten. Vorsicht ist geboten für Patienten bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Akeega basiert auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, MAGNITUDE-Kohorte 1 (N = 212). Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe bei > 10 % auftraten, waren Anämie (50,0 %), Hypertonie (33,0 %), Obstipation (33,0 %), Fatigue (29,7 %), Übelkeit (24,5 %), Thrombozytopenie (23,1 %), Dyspnoe (17,9 %), Rückenschmerzen (17,0 %), verminderter Appetit (15,6 %), Neutropenie (15,1 %), Arthralgie (15,1 %), Erbrechen (14,6 %), Hypokaliämie (13,7 %), Schwindelgefühl (12,7 %), Schlaflo-

sigkeit (11,3 %), Hyperglykämie (11,8 %) und Harnwegsinfektion (10,4 %). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Anämie (30,2 %), Hypertonie (15,6 %), Thrombozytopenie (7,5 %), Neutropenie (6,6 %) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (5,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizitäten

Hämatologische Toxizitäten (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) einschließlich Laborbefunden sind die häufigsten Neben-

Tabelle 3: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
	Häufig	Pneumonie, Bronchitis, Nasopharyngitis
	Gelegentlich	Urosepsis, Konjunktivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie
	Häufig	Lymphopenie
	Nicht bekannt	Panzytopenie ⁷
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie) ⁷
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit, Hypokaliämie
	Häufig	Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Depression, Angst
	Gelegentlich	Verwirrheitszustand, kognitive Beeinträchtigung ⁸
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl
	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Dysgeusie
	Nicht bekannt	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) ⁷
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz ¹ , Myokardinfarkt
	Gelegentlich	Angina pectoris ² , QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Nicht bekannt	hypertensive Krise ⁷
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Nebenniereninsuffizienz ⁹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe
	Häufig	Husten, Lungenembolie, Pneumonitis
	Gelegentlich	Epistaxis
	Nicht bekannt	allergische Alveolitis ⁹

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Abdominalschmerz ³ , Dyspepsie, Diarrhoe, abdominale Distension, Stomatitis, trockener Mund
	Gelegentlich	Schleimhautentzündung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis ⁴
	Gelegentlich	akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag ⁵
	Gelegentlich	Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
	Häufig	Myalgie
	Nicht bekannt	Myopathie ⁹ , Rhabdomyolyse ⁹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Asthenie
	Häufig	peripheres Ödem
Untersuchungen	Sehr häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt
	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, AST erhöht, ALT erhöht
	Gelegentlich	Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Frakturen ⁶

¹ Einschließlich kongestive Herzinsuffizienz, Cor pulmonale, linksventrikuläre Dysfunktion

² Einschließlich koronare Herzkrankheit, akutes Koronarsyndrom

³ Einschließlich Schmerzen im Oberbauch

⁴ Einschließlich akute, fulminante Hepatitis, hepatische Zytolyse, Lebertoxizität

⁵ Einschließlich Ausschlag, Erythem, Dermatitis, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz

⁶ Einschließlich Osteoporose und osteoporosebedingte Frakturen

⁷ Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Niraparib-Monotherapie

⁸ Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet unter Niraparib-Monotherapie

⁹ Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Abirateron-Monotherapie

wirkungen, die auf Niraparib (einen Bestandteil von Akeega) zurückzuführen sind. Diese Toxizitäten traten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab.

In der MAGNITUDE-Studie und anderen Studien zu Akeega waren die folgenden hämatologischen Parameter Einschlusskriterien: absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) $\geq 1\ 500$ Zellen/ μl ; Blutplättchen $\geq 100\ 000$ Zellen/ μl und Hämoglobin ≥ 9 g/dl. Bei hämatologischen Nebenwirkungen erfolgten Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Anämie

Anämie war in der MAGNITUDE-Studie die häufigste Nebenwirkung (50,0 %) und das am häufigsten beobachtete Ereignis der Grade 3–4 (30,2 %). Die Anämie trat früh im Verlauf der Therapie auf (medianer Zeit bis zum Auftreten von 59 Tagen). In der MAGNITUDE-Studie kamen bei 22,6 % der Patienten Dosisunterbrechungen und bei 13,7 % der Patienten Dosisreduktionen vor.

Siebenundzwanzig Prozent der Patienten erhielten mindestens eine anämiebedingte Transfusion. Anämie führte bei einer relativ geringen Anzahl von Patienten (2,4 %) zum Absetzen der Behandlung.

Thrombozytopenie

In der MAGNITUDE-Studie wurde bei 23,1 % der behandelten Patienten eine Thrombozytopenie berichtet, während bei 7,5 % der Patienten eine Thrombozytopenie der Grade 3–4 auftrat. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 56 Tage. In der MAGNITUDE-Studie wurde Thrombozytopenie mit Dosismodifizierungen (Unterbrechung bei 10,8 % und Reduktion bei 2,8 %) und bei Bedarf mit Thrombozytentransfusionen (2,4 %) kontrolliert (siehe Abschnitt 4.2). Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 0,5 % der Patienten. In der MAGNITUDE-Studie kam es bei 1,4 % der Patienten zu einem nicht lebensbedrohlichen Blutungsereignis.

Neutropenie

In der MAGNITUDE-Studie kam es bei 15,1 % der Patienten zu einer Neutropenie,

bei 6,6 % der Patienten trat eine Neutropenie der Grade 3–4 auf. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie betrug 54 Tage. Neutropenie führte bei 6,6 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 1,4 % zu einer Dosisreduktion. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Neutropenie. In der MAGNITUDE-Studie hatten 0,9 % der Patienten eine gleichzeitige Infektion.

Hypertonie

Hypertonie ist eine Nebenwirkung bei beiden Bestandteilen von Akeega und Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (anhaltender systolischer Blutdruck [*blood pressure*, BP] ≥ 160 mmHg oder diastolischer BP ≥ 100 mmHg) wurden in allen Kombinationsstudien ausgeschlossen. Hypertonie wurde bei 33 % der Patienten berichtet, davon hatten 15,6 % einen Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypertonie betrug 60,5 Tage. Die Hypertonie wurde mit ergänzenden Arzneimitteln behandelt.

Bei Patienten soll der Blutdruck vor Beginn der Behandlung mit Akeega kontrolliert werden. Der Blutdruck soll während der Behandlung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Ereignisse

In der MAGNITUDE-Studie war die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) mit kardialen Störungen (aller Schweregrade) in beiden Gruppen ähnlich, mit Ausnahme der Kategorie Arrhythmie, in der unerwünschte Ereignisse (*adverse event*, AE) bei 13,7 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 7,6 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die höhere Häufigkeit von Arrhythmien war größtenteils auf Ereignisse niedrigen Schweregrades wie Palpitationen, Tachykardien und Vorhoffibrillationen zurückzuführen.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Arrhythmien betrug 105 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 262 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Arrhythmie-Ereignisse normalisierten sich bei 62 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 63 % der Teilnehmer in der Placebo-plus-AAP-Gruppe.

Die Inzidenz von Herzinsuffizienz, akuter Herzinsuffizienz, chronischer Herzinsuffizienz und kongestiver Herzinsuffizienz betrug 2,4 % in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe gegenüber 1,9 % in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (*adverse event of special interest*, AESI) der Herzinsuffizienz betrug 206 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 83 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Herzinsuffizienz-Ereignisse normalisierten sich bei 20 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und bei 25 % der Patienten in der Placebo-plus-AAP-Gruppe.

Der gruppierte Begriff der ischämischen Herzerkrankung (einschließlich der bevorzugten Begriffe (*preferred terms*) Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, akutes

Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris und Arteriosklerose der Herzkranzgefäße) trat bei 4,2 % der Patienten in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe gegenüber 4,3 % in der Placebo-plus-AAP-Gruppe auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des AESI ischämische Herzerkrankung betrug 538 Tage in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe und 257 Tage in der Placebo-plus-AAP-Gruppe. Ereignisse einer ischämischen Herzerkrankung normalisierten sich bei 78 % der Patienten in beiden Gruppen.

Hepatotoxizität

Die Gesamtinzidenz der Hepatotoxizität in der MAGNITUDE-Studie war in den Gruppen Niraparib-plus-AAP (12,7 %) und Placebo-plus-AAP (12,8 %) ähnlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um geringgradige Erhöhungen der Aminotransferasen. Ereignisse des Grad 3 traten bei 1,4 % der Patienten auf und ein Ereignis des Grad 4 trat nur bei einem Patienten (0,5 %) auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*, SAE) betrug ebenfalls 0,9 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hepatotoxizität betrug in der MAGNITUDE-Studie 34 Tage. Die Hepatotoxizität wurde bei 0,9 % der Patienten mit einer Dosisunterbrechung und bei 0,5 % der Patienten mit einer Dosisreduzierung kontrolliert. In der MAGNITUDE-Studie setzten 0,5 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Hepatotoxizität ab.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien mit Akeega durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall einer Überdosierung von Akeega. Im Falle einer Überdosierung soll der behandelnde Arzt allgemeine Supportivmaßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln, einschließlich der Überwachung hinsichtlich Arrhythmien, Hypokaliämie und Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XK

Wirkmechanismus

Akeega ist eine Kombination aus Niraparib, einem Inhibitor der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP), und Abirateronacetat (ein

Prodrug von Abirateron), einem CYP17-Inhibitor, die auf zwei onkogene Abhängigkeiten bei Patienten mit mCRPC und HRR-Genmutationen abzielt.

Niraparib

Niraparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme 1 und 2 (PARP: Poly[ADP-Ribose]Polymerase), die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Zytotoxizität von Niraparib auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP und eine vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen zurückzuführen sein könnte, die zu einer DNA-Schädigung, Apoptose und Zelltod führen.

Abirateronacetat

Abirateronacetat wird *in vivo* zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert im Besonderen selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und ist für die Androgen-Biosynthese erforderlich. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA bzw. Androstenedion durch 17 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung. Die CYP17-Inhibition führt außerdem zu einer erhöhten Mineralokortikoid-Produktion in den Nebennieren (siehe Abschnitt 4.4).

Androgensensitive Prostatakarzinome sprechen auf eine androgenspiegelsenkende Behandlung an. Androgendeprivationstherapien, wie eine Behandlung mit luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga oder eine Orchiektomie, senken die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor aus. Eine Behandlung mit Abirateron senkt den Testosteron-Spiegel im Serum auf nicht nachweisbare Konzentrationen (bei Verwendung handelsüblicher Tests), wenn es gemeinsam mit LHRH-Analoga gegeben wird (oder bei Orchiektomie).

Pharmakodynamische Wirkungen

Abirateronacetat

Abirateron senkt den Testosteron-Spiegel im Serum und andere Androgene auf Konzentrationen, die geringer sind als die, die durch die alleinige Gabe von LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie erreicht werden. Dies resultiert aus der selektiven Inhibition des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erstlinienbehandlung von mCRPC-Patienten mit BRCA1/2-Mutationen

Die Wirksamkeit von Akeega wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit mCRPC, MAGNITUDE (Studie 64091742PCR3001), nachgewiesen.

MAGNITUDE war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit der Kombination aus Niraparib (200 mg) und Abirateronacetat (1 000 mg) plus Prednison (10 mg) täglich im Vergleich zur AAP-Standardbehandlung untersucht wurde. Die Wirksamkeitsdaten basieren auf Kohorte 1, die aus 423 Patienten mit mCRPC und

bestimmten HRR-Genmutationen bestand, die randomisiert (1:1) entweder Niraparib plus AAP (N = 212) oder Placebo plus AAP (N = 211) täglich oral erhielten. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder zum Tod fortgesetzt.

In Frage kamen Patienten mit mCRPC, die zuvor keine systemische Therapie im mCRPC erhalten hatten, mit Ausnahme einer kurzzeitigen vorherigen Anwendung von AAP (bis zu 4 Monate) und einer laufenden ADT. Plasma-, Blut- und/oder Tumorgewebe-proben aller Patienten wurden mit validierten Next Generation Sequencing-Tests untersucht, um den HRR-Genmutationsstatus (in der Keimbahn und/oder somatisch) zu bestimmen. An der Studie nahmen 225 Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation teil (113 erhielten Akeega). Es wurden weitere 198 Patienten mit einer Mutation in anderen Genen als in BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) in die Studie aufgenommen (99 erhielten Akeega).

Der primäre Endpunkt war das radiographisch progressionsfreie Überleben (*radiographic progression free survival*, rPFS), das durch eine verblindete, unabhängige zentrale radiologische Überprüfung (*blinded independent central radiology review*, BICR) auf der Grundlage der Kriterien der Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (Weichteil- und Gewebeläsionen) und der Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (Knochenläsionen) bestimmt wurde. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression (*time to symptomatic progression*, TSP), die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (*time to cytotoxic chemotherapy*, TCC) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte einbezogen.

In der All-HRR-Population zeigten die primären Wirksamkeitsergebnisse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,6 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung des BICR-bewerteten rPFS mit einer HR = 0,729 (KI 95 %: 0,556; 0,956; p = 0,0217).

In Tabelle 4 sind die demografischen Daten und die Baseline-Merkmale der in die Kohorte 1 der MAGNITUDE-Studie aufgenommenen BRCA-Patienten zusammengefasst. Der mediane PSA-Wert bei der Diagnose betrug 41,07 μ g/l (Bereich 01 – 12080). Alle Patienten hatten bei Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)-Score von 0 oder 1. Alle Patienten, bei denen zuvor keine Orchiektomie durchgeführt wurde, setzten die Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Analoga fort.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

Eine statistisch signifikante Verbesserung des rPFS gemäß BICR wurde in der primären Analyse für BRCA-Patienten, die mit Niraparib plus AAP behandelt wurden, im Vergleich zu BRCA-Patienten, die mit Placebo plus AAP behandelt wurden, beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit in der BRCA-Population sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die

BICR-bewertete rPFS in der BRCA-Population sind in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1 auf Seite 9

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Akeega eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei bösartigen Neubildungen der Prostata gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Niraparib und Abirateron hat keinen Einfluss auf die Exposition der einzelnen Wirkstoffe. Die AUC und C_{max} sind für Niraparib und Abirateron vergleichbar, wenn diese als Akeega in der regulären Stärke (100 mg/500 mg) oder als Kombination der einzelnen Komponenten gegeben werden als auch im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie.

Resorption

Akeega

Bei Patienten mit mCRPC wurde die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung mehrerer Dosen von Akeega-Tabletten unter nüchternen und modifizierten nüchternen Bedingungen für Niraparib im Median innerhalb von 3 Stunden und für Abirateron im Median innerhalb von 1,5 Stunden erreicht.

In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit waren die maximale (C_{max}) und die Gesamtexposition (AUC_{0-72h}) von Abirateron bei mCRPC-Patienten (n = 67), die mit der niedrigeren Stärke von Akeega Filmtabletten (2 x 50 mg/500 mg) behandelt wurden, um 33 % bzw. 22 % höher als bei Patienten (n = 67), die die jeweiligen Einzelwirkstoffe (100 mg Niraparib-Kapsel und 4 x 250 mg Abirateronacetat-Tabletten) erhielten (siehe Abschnitt 4.2). Die Variabilität (% CV) der Expositionen zwischen den Probanden betrug 80,4 % bzw. 72,9 %. Die Niraparib-Exposition war zwischen Akeega Filmtabletten mit niedriger Stärke und den Einzelwirkstoffen vergleichbar.

Niraparib

Die absolute Bioverfügbarkeit von Niraparib beträgt etwa 73 %. Niraparib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP). Aufgrund seiner hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit ist das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die diese Transporter hemmen, jedoch unwahrscheinlich.

Abirateronacetat

Abirateronacetat wird *in vivo* schnell in Abirateron umgewandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Gabe von Abirateronacetat mit Nahrungsmitteln führt im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand, abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit, zu einem bis zu 10-fachen (AUC) und bis zu 17-fachen (C_{max}) Anstieg der mittleren systemischen Abirateron-Exposition. Angesichts der normalen Variation bei Inhalt und Zusammensetzung von Mahlzeiten führt die Einnahme von Abirateronacetat zusammen mit Mahlzeiten potenziell zu einer sehr variablen Exposition.

Tabelle 4: Zusammenfassung der demografischen Daten und Baseline-Merkmale in der MAGNITUDE-Studie, Kohorte 1 (BRCA)

	Insgesamt N = 225 n (%)
Alter (Jahre)	
< 65	76 (33,8)
≥ 65 – 74	96 (42,7)
≥ 75	53 (23,6)
Median	68,0
Bereich	43 – 100
Ethnische Zugehörigkeit	
Kaukasisch	162 (72,0)
Asiatisch	38 (16,9)
Schwarz	3 (1,3)
Nicht bekannt	22 (9,8)
Stratifizierungsfaktoren	
Vorherige Taxan-basierte Chemotherapie	55 (24,4)
Vorherige Androgenrezeptor-gerichtete Therapie	11 (4,9)
Vorangegangene AAP-Anwendung	59 (26,2)
Baseline-Krankheitsmerkmale	
Gleason-Score ≥ 8	155 (69,2)
Knochenbeteiligung	192 (85,3)
Viszerale Erkrankung (Leber, Lunge, Nebenniere, Sonstiges)	48 (21,3)
Metastasenstadium bei Erstdiagnose (M1)	120 (53,3)
Mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Jahre)	2,26
Mediane Zeit vom mCRPC bis zur ersten Dosis (Jahre)	0,27
BPI-SF-Schmerz-Score bei Baseline (letzter Score vor der ersten Dosis)	
0	114 (50,7)
1 bis 3	91 (40,4)
> 3	20 (8,9)

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aus der BRCA-Population in der MAGNITUDE-Studie

Endpunkte	Akeega (N = 113)	Placebo (N = 112)
Radiographisch progressionsfreies Überleben¹		
Ereignis einer Krankheitsprogression oder Tod (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Median, Monate (95 % KI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-Wert	0,0014	
Gesamtüberleben²		
Hazard Ratio (95 % KI)	0,881 (0,582; 1,335)	

¹ Primäre Analyse/Interimsanalyse (Datenschnitt 08.10.2021) mit 18,6 Monaten mediane Nachbeobachtungszeit
² Interimsanalyse 2 (Datenschnitt 17.06.2022) mit 26,8 Monaten mediane Nachbeobachtungszeit
NE nicht abschätzbar

Daher darf Abirateronacetat nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden.

Verteilung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug das scheinbare Verteilungsvolumen von Niraparib und Abirateron 1 117 l bzw. 25 774 l, was auf eine starke Verteilung im peripheren Gewebe hindeutet.

Niraparib

Niraparib wies im menschlichen Plasma eine mäßige Proteinbindung auf (83,0 %), vor allem an Serumalbumin.

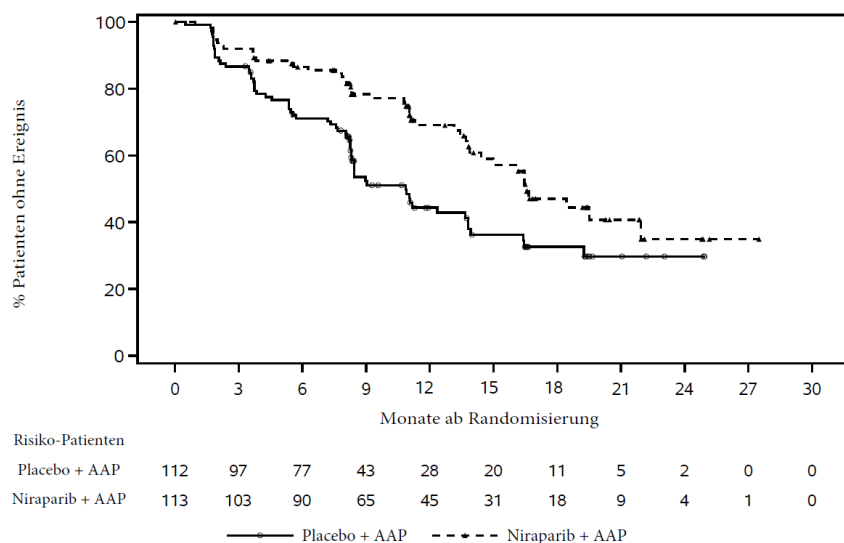
Abirateronacetat

Die Plasmaproteinbindung von ¹⁴C-Abirateron im menschlichen Plasma beträgt 99,8 %.

Biotransformation

Niraparib

Niraparib wird primär durch Carboxylesterasen (CEs) metabolisiert, dabei wird ein inaktiver Hauptmetabolit (M1) gebildet. In einer Studie zur Massenbilanz waren M1 und M10 (die in Folge gebildeten M1-Glucuronide) die wesentlichen zirkulierenden Metaboliten. Das Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 auf intestinaler Ebene wurde bei relevanten Niraparib-Konzentrationen nicht nachgewie-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des radiographisch progressionsfreien Überlebens in der BRCA-Population gemäß BICR (MAGNITUDE, primäre Analyse)


sen. In hohen Konzentrationen induziert Niraparib CYP1A2 *in vitro* schwach.

Abirateronacetat

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-Abirateronacetat als Kapseln wird Abirateronacetat von CEs zu Abirateron hydrolysiert und dann durch Sulfatierung, Hydroxylierung und Oxidation primär in der Leber metabolisiert. Abirateron ist ein Substrat von CYP3A4 und Sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). Der Großteil der zirkulierenden Radioaktivität (etwa 92 %) liegt in Form von Metaboliten von Abirateron vor. Von 15 nachweisbaren Metaboliten machen die beiden Hauptmetabolite Abirateronsulfat und N-Oxid-Abirateronsulfat jeweils 43 % der gesamten Radioaktivität aus. Abirateron ist ein Inhibitor der Arzneimittel metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8 (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Akeega

Die mittlere $t_{1/2}$ von Niraparib und Abirateron in kombinierter Anwendung betrug etwa 62 Stunden bzw. 20 Stunden, und die scheinbare CL/F (orale Clearance) von Niraparib und Abirateron betrug 16,7 l/h bzw. 1 673 l/h, basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit mCRPC.

Niraparib

Niraparib wird vor allem hepatobiliär und renal ausgeschieden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg ¹⁴C-markiertem Niraparib waren über 21 Tage durchschnittlich 86,2 % (Bereich 71 % bis 91 %) der Dosis in Urin und Fäzes nachweisbar. Dabei waren im Urin 47,5 % (Bereich 33,4 % bis 60,2 %) und in den Fäzes 38,8 % (Bereich 28,3 % bis 47,0 %) der Dosis nachweisbar. In gepoolten Proben, die über sechs Tage gesammelt wurden, fanden sich 40,0 % der Dosis im Urin, vor allem in Form von Metaboliten, und 31,6 % der Dosis in den Fäzes, vor allem in Form von unverändertem Niraparib. Der Metabolit M1 ist ein Substrat von MATE-1 und -2 (*Multidrug And Toxin Extrusion*).

Abirateronacetat

Nach oraler Gabe von 1 000 mg ¹⁴C-Abirateronacetat werden etwa 88 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes und etwa 5 % im Urin gefunden. Die Hauptbestandteile in den Fäzes sind unverändertes Abirateronacetat und Abirateron (etwa 55 % bzw. 22 % der angewendeten Dosis).

Effekte von Niraparib oder Abirateron auf Transporter:

Niraparib hemmt P-gp schwach mit einer IC₅₀ = 161 µM. Niraparib ist ein Inhibitor von BCRP, OCT1 (*Organic Cation Transporter 1*), MATE-1 und MATE-2 mit IC₅₀-Werten von 5,8 µM, 34,4 µM, 0,18 µM bzw. ≤ 0,14 µM. Die Hauptmetabolite von Abirateron, Abirateronsulfat und N-Oxid-Abirateronsulfat zeigten eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptide 1B1*), was infolgedessen zu einem Anstieg der Plasmaexposition von Arzneimitteln führen kann, die durch OATP1B1 eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine OATP1B1-Transporter-basierte Interaktion bestätigen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse von Daten aus klinischen Studien, in denen Patienten mit Prostatakarzinom Niraparib allein oder Niraparib/AA in Kombination erhielten, hatten leichte Leberfunktionsstörungen (NCI-ODWG-Kriterien, n = 231) keinen Einfluss auf die Exposition von Niraparib.

In einer klinischen Studie mit Krebspatienten, in der die NCI-ODWG-Kriterien zur Klassifizierung des Grades der Leberfunktionsstörung verwendet wurden, betrug die AUC_{inf} von Niraparib bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (n = 8) nach Gabe einer einzelnen Dosis von 300 mg das 1,56-Fache (90 % KI: 1,06 bis 2,30) der AUC_{inf} von Niraparib bei Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 9).

Die Pharmakokinetik von Abirateron wurde bei Personen mit vorbestehender leichter

(n = 8) oder mäßiger (n = 8) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) und bei 8 gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die systemische Abirateron-Exposition stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1 000 mg bei Personen mit einer vorbestehenden leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörung um etwa das 1,11-Fache bzw. das 3,6-Fache an.

In einer anderen Studie wurde die Pharmakokinetik von Abirateron bei Personen mit vorbestehender schwerer (n = 8) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und bei 8 gesunden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion untersucht. Der AUC-Wert von Abirateron erhöhte sich bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion um etwa das 7-Fache und der Anteil des freien Wirkstoffs um das 1,8-Fache. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Akeega bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse von Daten aus klinischen Studien, in denen Patienten mit Prostatakarzinom Niraparib allein oder Niraparib/AA in Kombination erhielten, wiesen Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 60–90 ml/min, n = 337) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min, n = 114) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine leicht verringerte Niraparib-Clearance auf (bis zu 13 % höhere Exposition bei leichter und 13–40 % höhere Exposition bei mäßiger Nierenfunktionsstörung).

Die Pharmakokinetik von Abirateron wurde zwischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit einem stabilen Hämodialyseplan (n = 8) und entsprechenden Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion (n = 8) verglichen. Die systemische Abirateron-Exposition nach einer oralen Einzeldosis von 1 000 mg stieg bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht an. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Akeega bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Gewicht, Alter und ethnische Herkunft

Die populationspharmakokinetische Analyse von Daten aus klinischen Studien, in denen Patienten mit Prostatakarzinom Niraparib oder Abirateronacetat allein oder in Kombination erhielten, zeigte Folgendes:

- Das Körpergewicht hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Niraparib (Körpergewichtsbereich: 43,3–165 kg) und Abirateron (Körpergewichtsbereich: 56,0–135 kg).
- Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Niraparib (Altersbereich 45–90 Jahre) und Abirateron (Altersbereich 19–85 Jahre).
- Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Schlussfolgerungen zu der Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Niraparib und Abirateron zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Akeega durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akeega

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit Akeega durchgeführt. Die nicht-klinischen Daten zur Toxikologie basieren auf den Ergebnissen von Studien mit Niraparib und Abirateronacetat alleine.

Niraparib

In vitro hemmte Niraparib den Dopamin-Transporter in Konzentrationen, die unterhalb der humantherapeutischen Exposition liegen. Bei Mäusen erhöhten Einzeldosen von Niraparib die intrazellulären Konzentrationen von Dopamin und Metaboliten im Kortex. In einer von zwei Einzeldosisstudien an Mäusen wurde eine verminderte Bewegungsaktivität beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden wurden bei geschätzten ZNS-Expositionen, die ähnlich oder niedriger waren als die erwartete humantherapeutische Exposition, kein Effekt auf Verhalten und/oder neurologische Parameter beobachtet.

Eine verminderte Spermatogenese wurde bei Ratten und Hunden bei Expositionen unterhalb der humantherapeutischen Werte beobachtet und war innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Gabe weitgehend reversibel.

Niraparib erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) als nicht mutagen, war aber *in vitro* in einem Säugermode-ll zur Beurteilung von Chromosomenaberrationen und *in vivo* im Mikrokerntest am Knochenmark von Ratten klastogen. Diese Klastogenität steht im Einklang mit der genomischen Instabilität, die aus dem primären pharmakologischen Wirkmechanismus von Niraparib resultiert, und ist ein Hinweis auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen.

Studien zur Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität von Niraparib wurden nicht durchgeführt.

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Niraparib wurden nicht durchgeführt.

Abirateronacetat

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien waren die zirkulierenden Testosteron-Spiegel signifikant reduziert. Infolgedessen wurden eine Reduzierung der Organgewichte, morphologische und/oder histopathologische Veränderungen an Reproduktionsorganen sowie an Nebennieren, Hypophyse und Brustdrüsen beobachtet. Alle Veränderungen waren vollständig oder teilweise reversibel. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen und den Androgen-sensitiven Organen sind konsistent mit der Pharmakologie von Abirateron. Alle mit der Behandlung zusammenhängenden hormonellen Veränderungen waren reversibel oder zeigten sich nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen rückläufig.

Abirateronacetat führte zu einer Herabsetzung der Fertilität in Reproduktionsstudien an männlichen und weiblichen Ratten, welche sich vier bis 16 Wochen nach Absetzen von Abirateronacetat vollständig zurückbildete.

In einer Studie an Ratten zur Entwicklungstoxizität beeinflusste Abirateronacetat die Schwangerschaft und führte zu reduziertem Fetalgewicht und Überleben. Es wurden Auswirkungen auf die äußeren Geschlechtsorgane beobachtet, auch wenn Abirateronacetat nicht teratogen war.

In den Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Ratten waren alle Veränderungen in Bezug zu der pharmakologischen Wirkung von Abirateron.

Abgesehen von den Veränderungen der Reproduktionsorgane, die in allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien beobachtet wurden, lassen die präklinischen Daten, die auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen (Tg.rasH2) war Abirateronacetat nicht karzinogen. In einer 24-monatigen Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Abirateronacetat die Inzidenz für Interstitialzell-Neoplasien in den Hoden. Dieses Ergebnis wird mit der pharmakologischen Wirkung von Abirateron in Verbindung gebracht und ist rattenspezifisch. Bei weiblichen Ratten war Abirateronacetat nicht karzinogen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Der Wirkstoff Abirateron stellt ein Umweltisiko für die aquatische Umwelt dar, insbesondere für Fische (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Hypromellose 2910 (15 mPa.S)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Natriumdodecylsulfat
Glycerinmonocaprylocaprat
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)

Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Hypromellose 2910 (15 mPa.S)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Natriumdodecylsulfat
Glycerinmonocaprylocaprat
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder 28-Tage-Karton enthält 56 Filmtabletten in zwei Karton-Walletpackungen mit je 28 Filmtabletten in einer PVdC/PE/PVC-Bliesterpackung mit einer Durchdrückfolie aus Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann dieses Arzneimittel den sich entwickelnden Fetus schädigen. Daher sollen Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, Akeega mit Schutzvorkehrungen, z. B. mit Handschuhen, handhaben (siehe Abschnitt 4.6).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann für die aquatische Umwelt ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt