

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 50 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona equivalente a 446 mg de abiraterona.

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona equivalente a 446 mg de abiraterona.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 241 mg de lactosa (ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de naranja amarillento a marrón amarillento, ovalados (22 mm x 11 mm), grabados con “N 50 A” en una cara, y lisos en la otra.

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, anaranjados, ovalados (22 mm x 11 mm), grabados con “N 100 A” en una cara, y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Akeega, en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas) en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Akeega en combinación con prednisona o prednisolona se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer de próstata.

Antes de iniciar el tratamiento con Akeega, se debe determinar la existencia de alguna alteración en los genes BRCA mediante un método de diagnóstico validado (ver sección 5.1).

Posología

La dosis inicial recomendada de Akeega es de 200 mg/1 000 mg (dos comprimidos de 100 mg de niraparib/500 mg de acetato de abiraterona) en una sola dosis diaria, aproximadamente a la misma hora todos los días (ver «Forma de administración» más adelante). El comprimido de 50 mg/500 mg está disponible para la reducción de dosis.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Posología de prednisona o prednisolona

Akeega se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

Duración del tratamiento

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de Akeega, prednisona o prednisolona, se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

En pacientes que desarrollen reacciones adversas no hematológicas de Grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento e iniciar control médico adecuado (ver sección 4.4). El tratamiento con Akeega no se debe reiniciar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Reacciones adversas hematológicas

En pacientes que desarrollen una toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 o intolerable, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Akeega y considerar un tratamiento de soporte. La administración de Akeega se debe suspender definitivamente si la toxicidad hematológica no ha vuelto a valores aceptables en los 28 días siguientes al periodo de interrupción de la administración.

Las recomendaciones de ajuste de la dosis para trombocitopenia y neutropenia figuran en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis para trombocitopenia y neutropenia

Grado 1	Sin cambios, considerar la monitorización semanal
Grado 2	Al menos monitorización semanal y considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Akeega hasta la resolución a Grado 1 o a la situación basal. ¹ Reanudar la administración de Akeega con la recomendación de una monitorización semanal durante 28 días después de reiniciar la dosis.
Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Akeega y realizar como mínimo una monitorización semanal hasta que las plaquetas y los neutrófilos vuelvan a Grado 1 o a la situación basal.¹ A continuación, reanudar la administración de Akeega o, si está justificado, administrar dos comprimidos de menor dosis (50 mg/500 mg). Se recomienda la monitorización semanal con hemogramas durante 28 días después de reiniciar la administración o iniciar la dosis menor (dos comprimidos de 50 mg/500 mg). Al iniciar la dosis menor, consulte "Monitorización recomendada" más abajo para más información sobre la función hepática.

Segundo acontecimiento de Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Akeega y monitorizar como mínimo semanalmente hasta que las plaquetas y/o los neutrófilos vuelvan a Grado 1. El tratamiento posterior se debe reiniciar con dos comprimidos de menor dosis (50 mg/500 mg). Se recomienda monitorizar semanalmente durante 28 días después de reanudar el tratamiento con una menor dosis de Akeega. Al iniciar la dosis menor (dos comprimidos de 50 mg/500 mg), consulte "Monitorización recomendada" más abajo para más información sobre la función hepática. Si el paciente ya estaba tomando comprimidos de Akeega de menor dosis (50 mg/500 mg), considerar la suspensión del tratamiento.
Tercer acontecimiento de Grado ≥ 3	Suspender definitivamente el tratamiento.

¹ Durante la interrupción del tratamiento con Akeega, el médico puede considerar la posibilidad de administrar acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona para mantener la dosis diaria de acetato de abiraterona (ver la información de prescripción de acetato de abiraterona).

Solamente se debe reanudar la administración de Akeega cuando la toxicidad debida a trombocitopenia y a neutropenia se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. El tratamiento se puede reanudar con una dosis menor de Akeega de 50 mg/500 mg (2 comprimidos). Para las reacciones adversas más frecuentes, ver sección 4.8.

Para anemia de Grado ≥ 3 , se debe interrumpir la administración de Akeega y proporcionar un tratamiento de soporte hasta la resolución a Grado ≤ 2 . Se debe considerar la reducción de la dosis (dos comprimidos de 50 mg/500 mg) si persiste la anemia según el criterio clínico. Las recomendaciones de ajuste de la dosis para anemia figuran en la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones de ajuste de la dosis para anemia

Grado 1	Sin cambios, considerar la monitorización semanal.
Grado 2	Monitorización semanal durante al menos 28 días, si la anemia basal era de Grado ≤ 1 .
Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Akeega¹ y proporcionar un tratamiento de soporte con monitorización al menos semanal hasta la resolución a Grado ≤ 2. Se debe considerar la reducción de la dosis [dos comprimidos de menor dosis (50 mg/500 mg)] si persiste la anemia según el criterio clínico. Al iniciar la dosis menor, por favor consulte "Monitorización recomendada" más abajo para más información sobre la función hepática.
Segundo acontecimiento de Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Akeega, proporcionar un tratamiento de soporte y realizar como mínimo una monitorización semanal hasta la resolución a Grado ≤ 2. El tratamiento posterior se debe reiniciar con dos comprimidos de menor dosis (50 mg/500 mg). Se recomienda una monitorización semanal durante 28 días después de reanudar el tratamiento con comprimidos de Akeega de menor dosis. Al iniciar la dosis menor, consulte "Monitorización recomendada" más abajo para más información sobre la función hepática. Si el paciente ya estaba tomando comprimidos de Akeega de menor dosis (50 mg/500 mg), considerar la suspensión del tratamiento.
Tercer acontecimiento de Grado ≥ 3	Considerar la suspensión del tratamiento con Akeega según el criterio clínico.

¹ Durante la interrupción del tratamiento con Akeega, el médico puede considerar la posibilidad de administrar acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona para mantener la dosis diaria de acetato de abiraterona (ver la información de prescripción de acetato de abiraterona).

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad de Grado ≥ 3 (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe interrumpir el tratamiento con Akeega y monitorizar estrechamente la función hepática (ver sección 4.4).

Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento se podrá reanudar con una dosis reducida de un solo comprimido de Akeega de la dosis estándar (equivalente a 100 mg de niraparib/500 mg de acetato de abiraterona). En los pacientes que reanuden el tratamiento, se deben monitorizar las transaminasas séricas un mínimo de una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 100 mg/500 mg al día (1 comprimido), se debe suspender el tratamiento con Akeega.

Si los pacientes desarrollan una hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) durante el tratamiento con Akeega, este se debe suspender.

Suspender de forma definitiva el tratamiento con Akeega en los pacientes que desarrollen una elevación concurrente de la ALT más de 3 veces por encima del LSN, y una elevación de la bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN, en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente (ver sección 4.4).

Monitorización recomendada

Se deben realizar hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento, una vez a la semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes y posteriormente una vez al mes durante el primer año y luego cada dos meses durante el resto del tratamiento para vigilar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico (ver sección 4.4).

Se deben medir las concentraciones séricas de aminotransferasas y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante el primer año y luego cada dos meses mientras dure el tratamiento. Cuando se inicie una dosis menor (dos comprimidos) tras la interrupción del tratamiento, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al incremento del riesgo por aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual. Se debe monitorizar el potasio sérico una vez al mes durante el primer año y posteriormente cada dos meses mientras dure el tratamiento (ver sección 4.4).

Se debe monitorizar la tensión arterial una vez a la semana durante los dos primeros meses, una vez al mes durante el primer año y posteriormente cada dos meses mientras dure el tratamiento.

En pacientes con hipopotasemia preexistente, o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con Akeega, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente (Clase A de Child-Pugh). No existen datos sobre la seguridad y la eficacia clínica de dosis múltiples de Akeega administradas a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). No se puede predecir el ajuste de la dosis. El uso de Akeega se debe evaluar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, para los que el beneficio debe superar claramente el

posible riesgo (ver secciones 4.4 y 5.2). Akeega está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, aunque se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de los acontecimientos de seguridad en casos de insuficiencia renal moderada debido a un posible aumento de la exposición al niraparib. No se dispone de datos sobre el uso de Akeega en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis. Akeega solo se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave si el beneficio supera el posible riesgo, y el paciente se debe someter a una estrecha monitorización de la función renal y de los acontecimientos adversos (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Akeega en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Akeega se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tomar en una dosis única una vez al día. Akeega se debe tomar con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (ver sección 5.2). Para una absorción óptima, los comprimidos de Akeega se deben tragar enteros con agua, no se deben partir, triturar ni masticar.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Las mujeres embarazadas o que puedan estarlo deben usar guantes para manipular los comprimidos (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas o que se puedan quedar embarazadas (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2)].

El tratamiento con Akeega más prednisona o prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas hematológicas

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia y neutropenia) en pacientes tratados con Akeega (ver sección 4.2).

Se recomienda realizar hemogramas completos una vez a la semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes, seguido de una monitorización mensual durante el primer año y posteriormente cada dos meses durante el resto del tratamiento para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico (ver sección 4.2).

En función de los valores analíticos individuales, puede estar justificada una monitorización semanal durante el segundo mes.

Si un paciente desarrolla una toxicidad hematológica grave y persistente, incluida pancitopenia, que no se resuelve en el plazo de 28 días tras la interrupción de la administración, el tratamiento con Akeega se debe suspender.

Debido al riesgo de trombocitopenia, se deben utilizar con precaución medicamentos que disminuyen el número de plaquetas en sangre en pacientes que toman Akeega (ver sección 4.8).

Cuando se inicie la dosis menor (dos comprimidos) tras la interrupción del tratamiento por reacciones adversas hematológicas, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al incremento del riesgo por aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual (ver sección 4.2).

Hipertensión

Akeega puede causar hipertensión y la hipertensión preexistente se debe monitorizar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Akeega. La tensión arterial se debe monitorizar al menos una vez a la semana durante dos meses, una vez al mes durante el primer año y posteriormente cada dos meses durante el tratamiento con Akeega.

Hipopotasemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares por exceso de mineralocorticoides

Akeega puede causar hipopotasemia y retención de líquidos (ver sección 4.8) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección 5.1). La administración simultánea de un corticoesteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por hipopotasemia (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos), o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave). Se ha observado una prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Akeega. Se debe corregir y controlar la hipopotasemia y la retención de líquidos.

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p. ej., historial de insuficiencia cardíaca o antecedentes personales cardíacos tales como cardiopatía isquémica) se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe monitorizar la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante tres meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Akeega se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

El manejo de los factores de riesgo cardiovasculares (incluidas la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes) se debe optimizar en los pacientes que reciben Akeega y se debe monitorizar a estos pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardíaca.

El acetato de abiraterona, un componente de Akeega, aumenta las concentraciones de mineralocorticoides y conlleva un riesgo de acontecimientos cardiovasculares. El exceso de mineralocorticoides puede provocar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos. La exposición previa a tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA), así como la edad avanzada, son riesgos adicionales de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En el estudio MAGNITUDE se excluyó a los pacientes con cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales y/o venosos en los últimos seis meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Se debe optimizar clínicamente a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca y se debe instaurar un tratamiento adecuado de los síntomas. Si se produce una disminución clínicamente significativa de la función cardíaca, se debe considerar la suspensión definitiva de Akeega.

Infecciones

En el estudio MAGNITUDE, se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones por COVID-19 con desenlace mortal, con mayor frecuencia en pacientes tratados con Akeega. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección. Se pueden producir infecciones graves en ausencia de neutropenia y/o leucopenia.

Embolia pulmonar (EP)

En el estudio MAGNITUDE, se notificaron casos de EP en pacientes tratados con Akeega con mayor frecuencia en comparación con el control. Los pacientes con antecedentes de EP o trombosis venosa pueden tener mayor riesgo de que se produzca otro acontecimiento. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de EP. Si se presentan manifestaciones clínicas de EP, se debe evaluar rápidamente a los pacientes y administrar el tratamiento adecuado.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés)

El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, que incluyen convulsiones, cefalea, alteraciones del estado mental, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente por resonancia magnética (RM).

Se han notificado casos de PRES en pacientes que recibieron 300 mg de niraparib (un componente de Akeega) en monoterapia en la población con cáncer de ovario. En el estudio MAGNITUDE, entre los pacientes con cáncer de próstata tratados con 200 mg de niraparib, no se registraron casos de PRES.

En caso de PRES, el tratamiento con Akeega se debe suspender de forma permanente y se debe iniciar tratamiento médico adecuado.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

La hepatotoxicidad se ha reconocido como un riesgo importante para el acetato de abiraterona, un componente de Akeega. El mecanismo de hepatotoxicidad del acetato de abiraterona no se conoce por completo. Se excluyeron de los estudios de tratamiento combinado con Akeega los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clasificación del NCI) y los pacientes de Clase B y C de Child-Turcotte-Pugh.

En el estudio MAGNITUDE y en todos los estudios clínicos de tratamiento combinado, el riesgo de hepatotoxicidad se atenuó mediante la exclusión de los pacientes con hepatitis basal o con anomalías significativas en las pruebas de la función hepática (bilirrubina sérica total $> 1,5$ veces por encima del LSN o bilirrubina directa > 1 vez por encima del LSN y AST o ALT > 3 veces por encima del LSN).

En estudios clínicos se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a interrumpir o suspender el tratamiento, aunque estas fueron poco frecuentes (ver sección 4.8). Se debe medir las concentraciones de aminotransferasas séricas y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante el primer año y, después una vez cada dos meses durante el resto del tratamiento. Cuando se inicie una dosis menor (dos comprimidos) tras la interrupción del tratamiento, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al incremento del riesgo por aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si los pacientes tratados con Akeega muestran una elevación de las aminotransferasas, el tratamiento se debe interrumpir. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Akeega y monitorizar estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis menores (ver sección 4.2).

El tratamiento se debe suspender definitivamente en los pacientes con elevaciones de ALT o AST > 20 veces por encima del LSN. Se debe suspender permanentemente el tratamiento en los pacientes que desarrollen una elevación concurrente de ALT > 3 veces por encima del LSN, y de bilirrubina total > 2 veces por encima del LSN, en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

Si los pacientes desarrollan una hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender de forma permanente el mismo.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los estudios clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de Akeega en esta población.

La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh o AST y bilirrubina total $> 1,5 - 3$ veces por encima del LSN) ha mostrado que incrementa la exposición sistémica a la abiraterona y al niraparib (ver sección 5.2). No hay datos sobre la seguridad ni la eficacia clínica de dosis múltiples de Akeega cuando se administran a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El uso de Akeega se debe evaluar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, para los que el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). Akeega no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró acetato de abiraterona (un componente de Akeega) más prednisona o prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida (metabolizadas por CYP2C8) (ver sección 4.5). Por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA)

Se han notificado casos de SMD/LMA, incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes de estudios clínicos de cáncer de ovario que recibieron 300 mg de niraparib (un componente de Akeega).

En el estudio MAGNITUDE no se han observado casos de SMD/LMA en pacientes tratados con 200 mg de niraparib y 1 000 mg de acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona.

Si hay sospecha de SMD/LMA o de toxicidades hematológicas prolongadas que no se han resuelto con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis, se debe remitir al paciente a un hematólogo para una evaluación más exhaustiva. Si se confirman SMD y/o LMA, el tratamiento con Akeega se debe suspender de forma permanente y el paciente debe recibir el tratamiento adecuado.

Retirada de corticoides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con Akeega después de retirar los corticosteroides, se debe monitorizar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticoides antes, durante y después de la situación de estrés.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede verse reducida. El uso de acetato de abiraterona (un componente de Akeega) en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Aumento de las fracturas y de la mortalidad en combinación con el dicloruro de radio (Ra) 223

El tratamiento con Akeega más prednisona o prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado (ver sección 4.3) debido a un aumento del riesgo de fracturas y a una tendencia a un incremento de mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos, tal y como se observó en los estudios clínicos con acetato de abiraterona, un componente de Akeega.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos cinco días después de la última administración de Akeega en combinación con prednisona o prednisolona.

Hiper glucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiper glucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Efectos sobre el músculo esquelético

No se han observado casos de miopatía ni rhabdomiólisis en pacientes tratados con Akeega. En los estudios con acetato de abiraterona (un componente de Akeega) en monoterapia, la mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros seis meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del acetato de abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rhabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de la exposición a la abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista otra alternativa terapéutica (ver sección 4.5).

Lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

No se ha realizado ningún estudio clínico para evaluar las interacciones farmacológicas con Akeega. Las interacciones que se han detectado en los estudios con los componentes individuales de Akeega (niraparib o acetato de abiraterona) determinan las interacciones que pueden producirse con Akeega.

Efectos de otros medicamentos sobre niraparib o acetato de abiraterona

Inductores e inhibidores del CYP3A4

La abiraterona es un sustrato del CYP3A4. En un estudio clínico en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante seis días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1 000 mg, el AUC_{∞} plasmático medio de abiraterona se redujo un 55 %. Se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento con Akeega a menos que no exista alternativa terapéutica (ver sección 4.4).

En un estudio clínico independiente en sujetos sanos, la administración simultánea de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Efectos de niraparib o acetato de abiraterona sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP2D6

La abiraterona es un inhibidor del CYP2D6. En un estudio clínico realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona más prednisona (AAP) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) del dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC_{24} del dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol.

Sustratos del CYP2C8

La abiraterona es un inhibidor del CYP2C8. En un estudio clínico en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona, un sustrato del CYP2C8, aumentó un 46 % y los ABC de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10 % cada uno cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1 000 mg de acetato de abiraterona. Los pacientes se deben someter a monitorización para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 de estrecho

margen terapéutico si se usa de manera concomitante con Akeega debido al componente acetato de abiraterona. Ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 son pioglitazona y repaglinida (ver sección 4.4).

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado el uso de Akeega con vacunas o inmunodepresores.

Los datos sobre niraparib en combinación con medicamentos citotóxicos son limitados. Se debe tener precaución cuando se administre Akeega en combinación con vacunas vivas o vivas atenuadas, inmunodepresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre Akeega con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de Pointes* tales como antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Uso con espironolactona

La espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con Akeega (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si los componentes de Akeega o sus metabolitos están presentes en el semen.

Durante el tratamiento y durante los cuatro meses siguientes a la última dosis de Akeega:

- Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo.
- Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo, además de otro método anticonceptivo eficaz.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Embarazo

Akeega no está indicado en mujeres (ver sección 4.3).

No hay datos relativos al uso de Akeega en mujeres embarazadas. Akeega puede causar daño fetal teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos componentes y los hallazgos de los estudios en animales con acetato de abiraterona. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales con niraparib (ver sección 5.3).

Lactancia

Akeega no está indicado en mujeres.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la fertilidad con Akeega. En estudios con animales, la fertilidad de los machos se redujo con niraparib o acetato de abiraterona, pero estos efectos fueron reversibles tras el cese del tratamiento (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Akeega sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes que toman Akeega pueden presentar astenia, fatiga, mareos o dificultad para concentrarse. Los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Akeega se basa en los datos de un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, MAGNITUDE cohorte 1 (N = 212). Las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados que se produjeron en > 10 % en el grupo de niraparib más AAP fueron anemia (52,4 %), hipertensión (34,0 %), estreñimiento (34,0 %), fatiga (31,1 %), náuseas (25,0 %), trombocitopenia (24,1 %), disnea (18,9 %), artralgia (18,4 %), dolor de espalda (17,9 %), astenia (17,0 %), neutropenia (16,0 %), disminución del apetito (15,6 %), hipopotasemia (15,6 %), vómitos (15,1 %), mareos (13,2 %), dolor abdominal (12,7 %), hiperglucemia (12,7 %), elevación de fosfatasa alcalina en sangre (11,8 %), disminución de peso (11,8 %), insomnio (11,3 %), leucopenia (10,8 %), linfopenia (10,8 %), elevación de creatinina en sangre (10,4 %) e infección del tracto urinario (10,4 %). Las reacciones adversas de Grado 3-4 más frecuentemente observadas fueron anemia (30,7 %), hipertensión (16,5 %), trombocitopenia (8,5 %), neutropenia (6,6 %), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (5,7 %) e hipopotasemia (5,7 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes	infección del tracto urinario
	frecuentes	neumonía, bronquitis, nasofaringitis
	poco frecuentes	urosepsis, conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
	no conocida	pancitopenia ⁷
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida	hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) ⁷
Trastornos endocrinos	no conocida	insuficiencia suprarrenal ⁹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	apetito disminuido, hipopotasemia, hiperglucemia
	frecuentes	hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes	insomnio
	frecuentes	depresión, ansiedad
	poco frecuentes	estado confusional
	no conocida	deterioro cognitivo ⁸
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	mareo
	frecuentes	cefalea, trastorno cognitivo
	poco frecuentes	disgeusia
	no conocida	síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ⁷
Trastornos cardíacos	frecuentes	taquicardia, palpitaciones, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca ¹ , infarto de miocardio, angina de pecho ²

	poco frecuentes	prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	muy frecuentes	hipertensión
	no conocida	crisis hipertensivas ⁷
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	disnea
	frecuentes	tos, embolia pulmonar, neumonitis
	poco frecuentes	epistaxis
	no conocida	alveolitis alérgica ⁹
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal ³
	frecuentes	dispepsia, diarrea, distensión abdominal, estomatitis, boca seca
	poco frecuentes	inflamación de mucosas
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	insuficiencia hepática ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción ⁵
	poco frecuentes	fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes	dolor de espalda, artralgia
	frecuentes	mialgia
	no conocida	miopatía ⁹ , rabdomiólisis ⁹
Trastornos renales y urinarios	frecuentes	hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes	fatiga, astenia
	frecuentes	edema periférico
Exploraciones complementarias	muy frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso, elevación de creatinina en sangre
	frecuentes	elevación de AST, elevación de ALT
	poco frecuentes	elevación de gamma-glutamyltransferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes	fracturas ⁶

¹ Incluye insuficiencia cardíaca congestiva, *cor pulmonale*, disfunción del ventrículo izquierdo

² Incluye enfermedad de las arterias coronarias, síndrome coronario agudo

³ Incluye dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen

⁴ Incluye citólisis hepática, hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

⁵ Incluye erupción, eritema, dermatitis, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

⁶ Incluye osteoporosis y fracturas relacionadas con la osteoporosis

⁷ No se ha observado con Akeega. Notificado en la experiencia poscomercialización con niraparib en monoterapia

⁸ No se ha observado con Akeega. Notificado con niraparib en monoterapia

⁹ No se ha observado con Akeega. Notificado en la experiencia poscomercialización con abiraterona en monoterapia

Descripción de algunas reacciones adversas

Toxicidades hematológicas

Las toxicidades hematológicas (anemia, trombocitopenia y neutropenia), incluidos los hallazgos de laboratorio, son las reacciones adversas más frecuentes atribuibles al niraparib (un componente de Akeega). Estas toxicidades se produjeron por lo general en los tres primeros meses de tratamiento y su incidencia disminuyó con el tiempo.

En el estudio MAGNITUDE y otros estudios de Akeega, los siguientes parámetros hematológicos fueron criterios de inclusión: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1\,500$ células/ μl ;

plaquetas $\geq 100\,000$ células/ μ l y hemoglobina ≥ 9 g/dl. Las reacciones adversas hematológicas se controlaron con pruebas analíticas y modificaciones de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Anemia

La anemia fue la reacción adversa más frecuente (52,4 %) y el acontecimiento de Grado 3-4 observado más frecuentemente (30,7 %) en el estudio MAGNITUDE. La anemia se produjo en un momento temprano durante el tratamiento (mediana del tiempo de aparición, 64 días). En el estudio MAGNITUDE, se produjeron interrupciones de dosis en el 24,1 % y reducciones de dosis en el 13,7 % de los pacientes. El 27 % de los pacientes recibió al menos una transfusión de glóbulos rojos relacionada con la anemia. La anemia provocó la suspensión definitiva del tratamiento en un número relativamente pequeño de pacientes (2,8 %).

Trombocitopenia

En el estudio MAGNITUDE, en el 24,1 % de los pacientes tratados se notificó trombocitopenia, mientras que el 8,5 % de los pacientes experimentaron trombocitopenia de Grado 3-4. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la primera aparición fue de 71 días. En el estudio MAGNITUDE, la trombocitopenia se trató modificando la dosis (interrupción en un 11,3 % y reducción en un 2,8 %) y con la transfusión de plaquetas (3,8 %) cuando se consideró apropiado (ver sección 4.2). El 0,5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento. En el estudio MAGNITUDE, el 1,9 % de los pacientes experimentó una hemorragia que no puso en peligro su vida.

Neutropenia

En el estudio MAGNITUDE, el 16,0 % de los pacientes experimentaron neutropenia, notificándose neutropenia de Grado 3-4 en el 6,6 % de los pacientes. La mediana del tiempo desde la primera dosis hasta la primera notificación de neutropenia fue de 65 días. La neutropenia provocó la interrupción del tratamiento en el 6,6 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1,4 %. No hubo suspensiones del tratamiento debido a la neutropenia. En el estudio MAGNITUDE, el 0,9 % de los pacientes tenía una infección concomitante.

Hipertensión

La hipertensión es una reacción adversa para ambos componentes de Akeega y los pacientes con hipertensión no controlada (tensión arterial [TA] sistólica persistente ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 100 mmHg) fueron excluidos en todos los estudios de combinación. Se notificó hipertensión en el 34 % de los pacientes, de los cuales el 16,5 % tenía un Grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipertensión fue de 60,5 días. La hipertensión se trató con medicamentos complementarios.

Los pacientes deben tener la tensión arterial controlada antes de iniciar la administración de Akeega y se debe monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Episodios cardíacos

En el estudio MAGNITUDE, la incidencia de los acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) de trastorno cardíaco (todos los grados) fue similar en ambos grupos, excepto en la categoría de arritmia, en la que se observaron acontecimientos adversos (AA) en el 13,2 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 7,6 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP (ver sección 4.4). La mayor frecuencia de arritmias se debió en gran medida a acontecimientos de bajo grado de palpitaciones, taquicardias y arritmias auriculares.

La mediana de tiempo hasta la aparición de los acontecimientos de arritmias fue de 81 días en el grupo de niraparib más AAP y de 262 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de arritmia se resolvieron en el 64,3 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 62,5 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

La incidencia de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca congestiva fue del 2,8 % en el grupo de niraparib más AAP en comparación con un 1,9 % en el grupo de placebo más AAP. La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) de insuficiencia cardíaca fue de 312 días en el

grupo de niraparib más AAP y de 83 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca se resolvieron en el 16,7 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 25 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

El término agrupado de cardiopatía isquémica (incluyó los términos de angina de pecho, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable y arteriosclerosis coronaria) se produjo en el 5,2 % del grupo de niraparib más AAP en comparación con un 4,7 % del grupo de placebo más AAP. La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) de cardiopatía isquémica fue de 684 días en el grupo de niraparib más AAP y de 296 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de cardiopatía isquémica se resolvieron en el 81,8 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 80 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

Hepatotoxicidad

La incidencia global de hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue similar para los grupos de niraparib más AAP (14,2 %) y de placebo más AAP (12,8 %) (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayoría de estos acontecimientos fueron elevaciones de bajo grado de aminotransferasas. Se produjeron acontecimientos de Grado 3 en el 1,4 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y un acontecimiento de Grado 4 en un solo paciente (0,5 %). La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) también fue del 1,4 %. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue de 43 días. La hepatotoxicidad se trató con interrupciones de la dosis en el 1,9 % y con la reducción de la dosis en el 0,9 % de los pacientes. En el estudio MAGNITUDE, el 0,9 % de los pacientes suspendió definitivamente el tratamiento debido a la hepatotoxicidad.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con Akeega.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de Akeega. En caso de sobredosis, los médicos deben adoptar medidas de soporte general y deben tratar a los pacientes sintomáticamente, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XK52

Mecanismo de acción

Akeega es una combinación de niraparib, un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y acetato de abiraterona (un profármaco de la abiraterona), un inhibidor del CYP17 dirigido a dos dependencias oncogénicas en pacientes con CPRCm y mutaciones en los genes HRR.

Niraparib

El niraparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), PARP-1 y PARP-2, que cumplen una función en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede suponer la inhibición de la actividad enzimática de la

PARP y un aumento de la formación de complejos PARP-ADN que tienen como resultado el daño del ADN, apoptosis y muerte celular.

Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, la abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de la pregnenolona y la progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver sección 4.4).

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra junto con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

Efectos farmacodinámicos

Acetato de abiraterona

La abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de primera línea en pacientes con CPRCm con mutaciones BRCA1/2

La eficacia de Akeega se ha demostrado en un estudio clínico multicéntrico de fase III aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes con CPRCm, MAGNITUDE (estudio 64091742PCR3001).

MAGNITUDE fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que evaluó el tratamiento con la combinación de niraparib (200 mg) y acetato de abiraterona (1 000 mg) más prednisona (10 mg) diariamente en comparación con el tratamiento de referencia con AAP. Los datos de eficacia se basan en la Cohorte 1, formada por 423 pacientes con CPRCm y mutaciones seleccionadas en los genes HRR, que fueron aleatorizados (1:1) para recibir niraparib más AAP (N = 212) o placebo más AAP (N = 211) por vía oral una vez al día. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la muerte.

Los pacientes elegibles padecían CPRCm y no habían recibido tratamiento sistémico previo para el CPRCm, excepto tratamiento de corta duración con AAP (hasta 4 meses) y TDA en curso. Las muestras de plasma, sangre y/o tejido tumoral de todos los pacientes se analizaron mediante pruebas validadas de secuenciación de nueva generación para determinar el estado de las mutaciones en los genes HRR (somáticas y/o germinales). En el estudio había 225 pacientes con mutación en los genes BRCA1/2 (113 recibieron Akeega). En el estudio había otros 198 pacientes con una mutación en genes no BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 recibieron Akeega).

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), determinada por una revisión radiológica central independiente enmascarada (BICR) basada en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 (para las lesiones de tejidos blandos) y en los criterios del Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG3) (para las lesiones óseas). El tiempo hasta progresión sintomática (TPS), el tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica (TQC) y la supervivencia global (SG) se incluyeron como criterios de valoración secundarios de la eficacia.

En la población All HRR, los resultados primarios de eficacia con una mediana de seguimiento de 18,6 meses mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por BICR con un HR = 0,729 (IC del 95 %: 0,556, 0,956; p = 0,0217).

La Tabla 4 resume los datos demográficos y las características basales de los pacientes BRCA incluidos en la Cohorte1 del estudio MAGNITUDE. La mediana del PSA en el momento del diagnóstico fue de 41,07 µg/l (intervalo 01-12080). La puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de todos los pacientes al entrar en el estudio era de 0 o 1. Todos los pacientes que no se habían sometido a una orquiectomía previa continuaron el tratamiento de privación androgénica de base con un análogo de la GnRH.

Tabla 4: Resumen de los datos demográficos y las características basales de la Cohorte 1 del estudio MAGNITUDE (BRCA)

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Placebo+AAP¹ N=112 n (%)	Total N=225 n (%)
Edad (años)			
< 65	39 (34,5)	37 (33,0)	76 (33,8)
≥ 65-74	44 (38,9)	52 (46,4)	96 (42,7)
≥ 75	30 (26,5)	23 (20,5)	53 (23,6)
Mediana	67,0	68,0	68,0
Intervalo	45-100	43-88	43-100
Raza			
Caucásica	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiática	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Negra	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Desconocida	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Factores de estratificación			
Exposición previa a quimioterapia con taxanos	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Exposición previa a tratamiento dirigido a AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Uso previo de AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Características basales de la enfermedad			
Puntuación Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Afectación ósea	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Enfermedad visceral (hígado, pulmón, glándula suprarrenal, otras)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Estadio de la metástasis en el diagnóstico inicial (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (años)	2,00	2,31	2,26
Mediana de tiempo desde CPRCm hasta la primera dosis (años)	0,27	0,28	0,27
Puntuación de dolor del BPI-SF al inicio (última puntuación antes de la primera dosis)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 a 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
Puntuación del estado funcional ECOG			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednisona o prednisolona

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por BICR en el análisis primario en los pacientes BRCA tratados con niraparib más AAP, en comparación de los pacientes BRCA tratados con placebo más AAP. Los principales resultados de eficacia de la población BRCA se muestran en la Tabla 5. Los gráficos Kaplan-Meier de la SLPr evaluada por BICR, en la población BRCA se muestran en la figura 1.

Tabla 5: Resultados de eficacia de la población BRCA del estudio MAGNITUDE

Variable primaria	Akeega+P ¹ (N = 113)	Placebo+AAP ¹ (N = 112)
Supervivencia libre de progresión radiológica ²		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	16,6 (13,9, NE)	10,9 (8,3, 13,8)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,553 (0,361, 0,789)	
Valor de p	0,0014	
Supervivencia global ³		
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,788 (0,554, 1,120)	

¹ P = predinisona o prednisolona

² Análisis primario/Análisis intermedio (fecha corte de datos 08OCT2021), con 18,6 meses de mediana de seguimiento

³ Análisis final (fecha corte de datos 15MAY2023), con 35,9 meses de mediana de seguimiento.

NE = No evaluable

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por BICR en la población BRCA (MAGNITUDE, análisis primario)

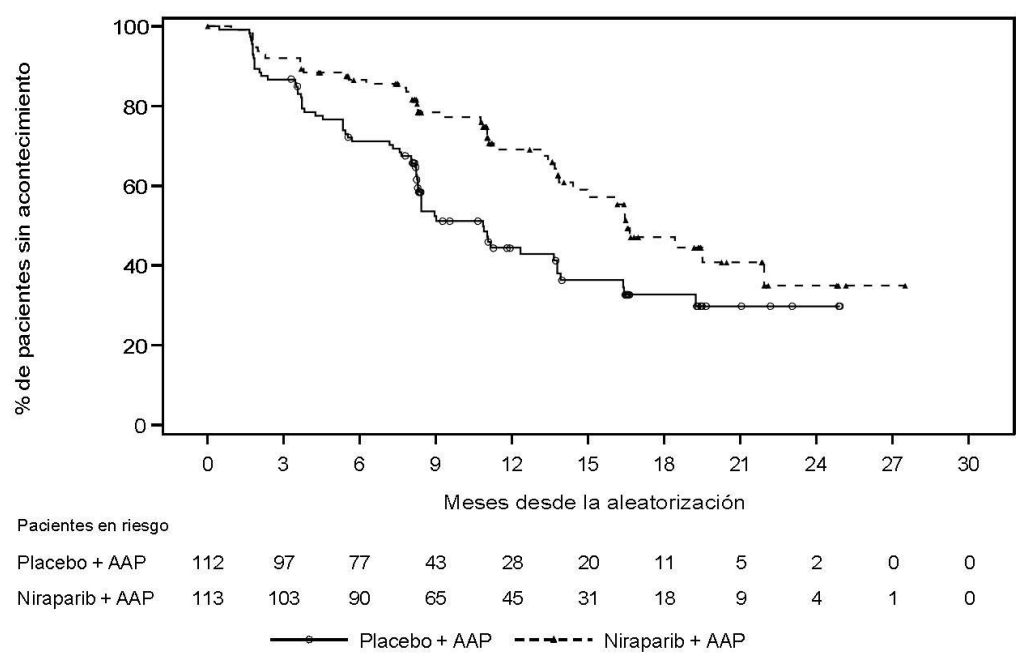
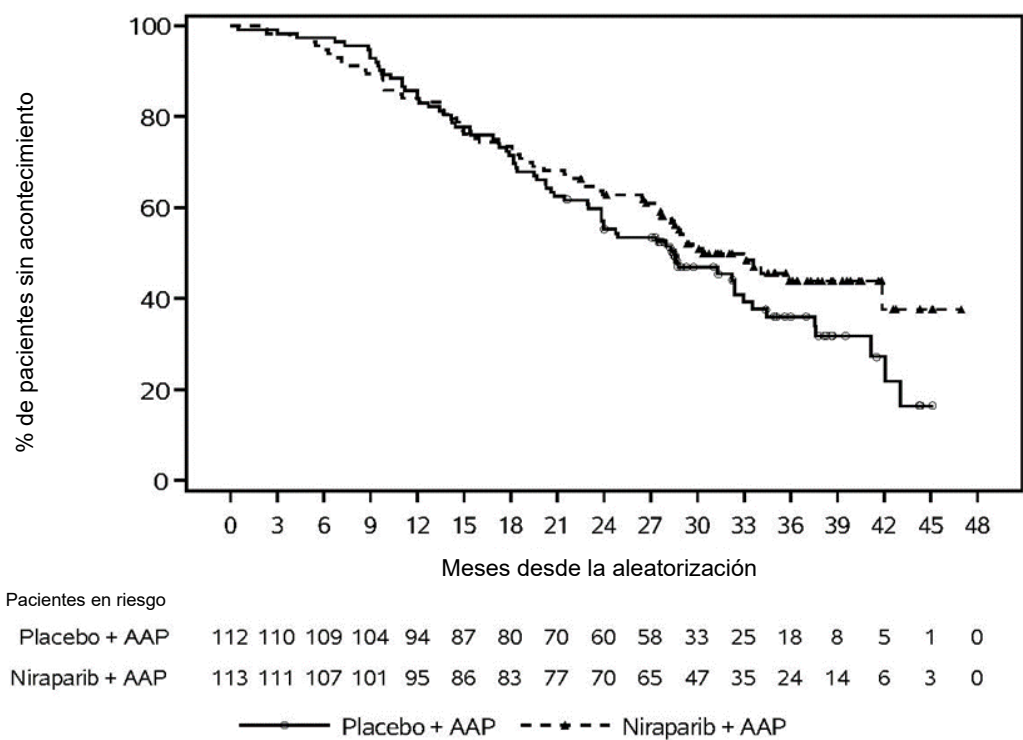


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global (Cohorte 1 del estudio MAGNITUDE, BRCA, análisis final)



Población pediátrica.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Akeega en todos los grupos de la población pediátrica en neoplasias malignas de próstata. (Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración simultánea de niraparib y abiraterona no tiene efecto sobre las exposiciones de las mitades individuales. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ son comparables para niraparib y abiraterona cuando se administran como Akeega comprimidos recubiertos con película dosis habitual (100 mg/500 mg) o como combinación de componentes individuales en comparación con las exposiciones respectivas en monoterapia.

Absorción

Akeega

En pacientes con CPRCm, en condiciones de ayuno y ayuno modificado, tras la administración de varias dosis de comprimidos de Akeega, la concentración plasmática máxima se alcanzó en aproximadamente 3 horas para el niraparib, y en aproximadamente 1,5 horas para la abiraterona.

En un estudio de biodisponibilidad relativa, la exposición máxima (C_{max}) y total ($\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) a la abiraterona en pacientes con CPRCm ($n=67$) tratados con comprimidos recubiertos con película de dosis más baja de Akeega (2 x 50 mg/500 mg) fue de un 33 % y un 22 % superior, respectivamente, en comparación con las exposiciones en pacientes ($n=67$) que tomaban los medicamentos individuales (cápsula de niraparib de 100 mg y comprimidos de acetato de abiraterona de 4 x 250 mg) (ver sección 4.2). La variabilidad entre sujetos (%CV) en las exposiciones fue de un 80,4% y 72,9%, respectivamente. La exposición al niraparib fue comparable entre los comprimidos recubiertos con película de dosis más baja de Akeega y los medicamentos individuales.

Niraparib

La biodisponibilidad absoluta de niraparib es de aproximadamente el 73 %. El niraparib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Sin embargo, debido a su alta permeabilidad y biodisponibilidad, el riesgo de interacciones de trascendencia clínica con medicamentos que inhiben estos transportadores es improbable.

Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona se convierte rápidamente a abiraterona *in vivo* (ver sección 5.1).

La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces ($C_{\text{máx}}$) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Teniendo en consideración la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de acetato de abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, acetato de abiraterona no se debe tomar con alimentos.

Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución del niraparib y la abiraterona fue de 1 117 l y 25 774 l, respectivamente, lo que indica una amplia distribución extravascular.

Niraparib

El niraparib se unió moderadamente a las proteínas en el plasma humano (83,0 %), principalmente a la albúmina sérica.

Acetato de abiraterona

La unión a proteínas plasmáticas de ^{14}C -abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %.

Biotransformación

Niraparib

El niraparib se metaboliza principalmente por las carboxilesterasas (CE) para formar un metabolito inactivo principal, el M1. En un estudio de balance de masas, M1 y M10 (los glucurónidos de M1 formados posteriormente) fueron los principales metabolitos circulantes. El potencial para inhibir el

CYP3A4 a nivel intestinal no se ha determinado en concentraciones de niraparib relevantes. El niraparib induce débilmente el CYP1A2 a concentraciones elevadas *in vitro*.

Acetato de abiraterona

Tras la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza por las carboxilesterasas a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La abiraterona es un sustrato del CYP3A4 y la sulfotransferasa 2A1 (SULT2A1). La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de la abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total. La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8 (ver sección 4.5).

Eliminación

Akeega

La $t_{1/2}$ media del niraparib y la abiraterona cuando se administran en combinación fue de aproximadamente 62 horas y 20 horas, respectivamente, y la CL/F aparente del niraparib y la abiraterona fue de 16,7 l/h y 1 673 l/h, respectivamente, según el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con CPRCm.

Niraparib

El niraparib se elimina principalmente por vía hepatobiliar y renal. Tras la administración oral de una dosis única de 300 mg de [^{14}C]-niraparib, se recuperó una media del 86,2 % (intervalo del 71 % al 91 %) de la dosis en orina y heces durante 21 días. La recuperación radiactiva en la orina representó el 47,5 % (intervalo del 33,4 % al 60,2 %) y en las heces el 38,8 % (intervalo del 28,3 % al 47,0 %) de la dosis. En las muestras colectivas recogidas durante seis días, el 40,0 % de la dosis se recuperó en la orina principalmente como metabolitos y el 31,6 % de la dosis se recuperó en las heces principalmente como niraparib inalterado. El metabolito M1 es un sustrato de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 y 2.

Acetato de abiraterona

Tras la administración oral de 1 000 mg de acetato de ^{14}C -abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

Efectos del niraparib o la abiraterona sobre los transportadores

El niraparib inhibe débilmente la P-gp con un $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$. El niraparib es un inhibidor de BCRP, el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), MATE-1 y 2 con valores IC_{50} de 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM y $\leq 0,14 \mu\text{M}$, respectivamente. Se ha demostrado que los metabolitos principales de abiraterona, sulfato de abiraterona y N-óxido sulfato de abiraterona, inhiben el transportador de captación hepática polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y, en consecuencia, pueden elevar las exposiciones plasmáticas de medicamentos eliminados por OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador OATP1B1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Según el análisis farmacocinético poblacional de datos de los estudios clínicos en los que los pacientes con cáncer de próstata recibieron niraparib en solitario o niraparib/AA en combinación, la insuficiencia hepática leve (criterios de la NCI-ODWG, $n = 231$) no afectó a la exposición de niraparib.

En un estudio clínico de pacientes con cáncer utilizando los criterios del NCI-ODWG para clasificar el grado de insuficiencia hepática, el AUC_{inf} de niraparib en pacientes con insuficiencia hepática

moderada (n = 8) fue de 1,56 (IC del 90 %: 1,06 a 2,30) veces el AUC_{inf} de niraparib en pacientes con función hepática normal (n = 9) tras la administración de una dosis única de 300 mg.

La farmacocinética de abiraterona se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve (n = 8) o moderada (n = 8) (Clase A y B de Child Pugh, respectivamente) y en 8 sujetos control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1 000 mg aumentó aproximadamente en 1,11 y 3,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente.

En otro estudio, se examinó la farmacocinética de la abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática preexistente grave (n = 8) (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC de la abiraterona se multiplicó aproximadamente por 7 y la fracción de fármaco libre se multiplicó por 1,8 en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con sujetos con función hepática normal. No existe experiencia clínica con Akeega en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Según el análisis farmacocinético poblacional de datos de los estudios clínicos en los que los pacientes con cáncer de próstata recibieron niraparib en solitario o niraparib/AA en combinación, los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60-90 ml/min, n = 337) y moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, n = 114) presentaron una ligera reducción del aclaramiento de niraparib en comparación con las personas con función renal normal (exposición hasta un 13 % más alta en pacientes con insuficiencia renal leve y exposición un 13-40 % más alta en pacientes con insuficiencia renal moderada).

Se realizó una comparación de la farmacocinética de la abiraterona entre pacientes con enfermedad renal terminal con un programa de hemodiálisis estable (n = 8) y sujetos control emparejados con función renal normal (n = 8). La exposición sistémica a la abiraterona tras una dosis oral única de 1 000 mg no aumentó en pacientes con enfermedad renal terminal que recibían diálisis. No existe experiencia clínica con Akeega en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Peso, edad y raza

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos en los que los pacientes con cáncer de próstata recibieron niraparib o acetato de abiraterona solo o en combinación:

- El peso corporal no tuvo una influencia clínicamente significativa en la exposición al niraparib (intervalo de peso corporal: 43,3-165 kg) y la abiraterona (intervalo de peso corporal: 56,0-135 kg).
- La edad no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del niraparib (intervalo de edad: 45-90 años) y la abiraterona (intervalo de edad: 19-85 años).
- No existen datos suficientes para determinar el efecto de la raza en la farmacocinética del niraparib y la abiraterona.

Población pediátrica

No se ha llevado a cabo ningún estudio para investigar las propiedades farmacocinéticas de Akeega en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Akeega

No se han realizado estudios preclínicos con Akeega. Los datos toxicológicos preclínicos se basan en los resultados de los estudios con niraparib y acetato de abiraterona por separado.

Niraparib

In vitro, niraparib inhibió el transportador de la dopamina a niveles de concentración inferiores a los niveles de exposición en seres humanos. En ratones, las dosis únicas de niraparib aumentaron los niveles intracelulares de dopamina y de los metabolitos en el córtex. Se observó una disminución de la actividad psicomotriz en uno de los dos estudios en ratones con una dosis única. Se desconoce la

importancia clínica de estas observaciones. No se observó ningún efecto en los parámetros conductuales o neurológicos en estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas y perros, a concentraciones calculadas de exposición del SNC parecidas o inferiores a los valores esperados de exposición terapéutica.

Se observó una disminución de la espermatogénesis tanto en ratas como en perros con niveles de exposición inferiores a los terapéuticos y fue en gran medida reversible en un plazo de cuatro semanas después del cese de la administración.

El niraparib no fue mutágeno en la prueba del ensayo de mutación bacteriana inversa (de Ames), pero fue clastógeno en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en mamíferos y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata. Esta clastogenia es congruente con la inestabilidad genómica resultante de la farmacología principal del niraparib e indica genotoxicidad potencial en humanos.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con niraparib.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con niraparib.

Acetato de abiraterona

En los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron total o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y en los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de la abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un periodo de recuperación de 4 semanas.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue completamente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, el acetato de abiraterona afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien el acetato de abiraterona no fue teratogénico.

En estos estudios de toxicidad para la fertilidad y desarrollo realizados en ratas, todos los efectos estuvieron relacionados con la actividad farmacológica de abiraterona.

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. El acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, el acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de la abiraterona y específico de rata. El acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembra.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

El principio activo, abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Lauril sulfato de sodio

Recubrimiento con película

Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lauril sulfato de sodio
Monocaprilocaprato de glicerol
Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E171)

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Lauril sulfato de sodio

Recubrimiento con película

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lauril sulfato de sodio
Monocaprilocaprato de glicerol
Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja de cartón para 28 días contiene 56 comprimidos recubiertos con película en dos estuches de cartón con 28 comprimidos recubiertos con película cada uno en un blíster de PVdC/PE/PVC con una lámina de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a su mecanismo de acción, este medicamento puede perjudicar el desarrollo fetal. Por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo deben manipular Akeega con protección, p. ej., guantes (ver sección 4.6).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de abril de 2023
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

