RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Akeega 50 mg/500 mg comprimés pelliculés
Akeega 100 mg/500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Akeega 50 mg/500 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 50 mg de niraparib et 500 mg d'acétate d'abiratérone équivalent à 446 mg d'abiratérone.

Akeega 100 mg/500 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib et 500 mg d'acétate d'abiratérone équivalent à 446 mg d'abiratérone.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 241 mg de lactose (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Akeega 50 mg/500 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés de couleur orange jaunâtre à brun jaunâtre, ovales (22 mm x 11 mm), gravés avec « N 50 A » sur une face et lisses sur l'autre face.

Akeega 100 mg/500 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés de couleur orange, ovales (22 mm x 11 mm), gravés avec « N 100 A » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Akeega est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone :
- en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques).
- pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Akeega plus prednisone ou prednisolone doit être instauré et supervisé par des médecins spécialistes, expérimentés dans le traitement médical du cancer de la prostate.

Avant l'initiation du traitement par Akeega chez les patients adultes :
- atteints d'un CPHSm, le statut des mutations génétiques BRCA doit être établi en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 5.1).

- atteints d'un CPRCm, le statut des mutations génétiques BRCA doit être établi en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 5.1).

Posologie
La dose initiale recommandée d'Akeega est de 200 mg/1 000 mg (soit deux comprimés de 100 mg de niraparib/500 mg d'acétate d'abiratérone), en une seule prise quotidienne à la même heure environ, chaque jour (voir « Mode d'administration » ci-dessous). Le comprimé de 50 mg/500 mg est disponible en cas de réduction de dose.

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Posologie de la prednisone ou de la prednisolone
Akeega est utilisé en association avec la prednisone ou la prednisolone à la dose de 5 mg par jour pour le traitement du CPHSm. Akeega est utilisé en association avec la prednisone ou la prednisolone à la dose de 10 mg par jour pour le traitement du CPRCm.

Durée de traitement
Les patients doivent poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à toxicité inacceptable.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose d'Akeega, de prednisone ou de prednisolone, le patient doit la prendre dès que possible le jour même et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables
Effets indésirables non hématologiques
Chez les patients qui développent des effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3, le traitement doit être interrompu, et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée (voir rubrique 4.4). Le traitement par Akeega ne doit pas être réinitié tant que les symptômes de toxicité ne sont pas revenus au grade 1 ou à l'état initial.

Effets indésirables hématologiques
Chez les patients qui développent une toxicité hématologique de grade ≥ 3 ou intolérable, l'administration d'Akeega doit être interrompue plutôt qu'arrêtée et une prise en charge médicale appropriée doit être envisagée. Si la toxicité hématologique n'est pas revenue à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant l'interruption de la dose, le traitement par Akeega doit être arrêté définitivement.

Les recommandations d'adaptation posologique pour la thrombopénie et la neutropénie sont listées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations d'ajustements posologiques pour la thrombopénie et la neutropénie

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire
Grade 2	Surveiller au moins une fois par semaine et envisager d'interrompre Akeega jusqu'au retour au grade 1 ou à l'état initial.[1] Reprendre Akeega avec une surveillance hebdomadaire recommandée pendant 28 jours après la reprise de la dose.
Grade ≥ 3	Interrompre Akeega et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour des taux de plaquettes et de neutrophiles au grade 1 ou à l'état initial.[1] Ensuite, reprendre Akeega à la même dose ou, si nécessaire, utiliser **deux comprimés du dosage inférieur** (50 mg/500 mg). Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine (NFS) est recommandée pendant 28 jours après la reprise de la dose ou après une

	réduction de la dose (deux comprimés de 50 mg/500 mg). Lors de l'instauration d'une **dose réduite**, se référer au paragraphe « Surveillance recommandée » ci-dessous pour plus d'informations concernant la fonction hépatique.
Deuxième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Interrompre Akeega et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour des taux de plaquettes et/ou de neutrophiles au grade 1. Le traitement ultérieur doit être repris avec **deux comprimés du dosage inférieur** (50 mg/500 mg). Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant 28 jours après la reprise du traitement par **Akeega avec le dosage inférieur**. Lors de l'instauration d'une **dose réduite** (deux comprimés de 50 mg/500 mg), se référer au paragraphe « Surveillance recommandée » ci-dessous pour plus d'informations concernant la fonction hépatique. Si le patient prenait déjà les **comprimés d'Akeega du dosage inférieur (50 mg/500 mg),** envisager l'arrêt du traitement.
Troisième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Arrêter définitivement le traitement.

[1] Pendant l'interruption du traitement par Akeega, un traitement par l'acétate d'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone peut être envisagé par le médecin et administré pour maintenir la dose quotidienne d'acétate d'abiratérone (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'acétate d'abiratérone).

Le traitement par Akeega ne peut être repris que lorsque la toxicité due à la thrombopénie et à la neutropénie est revenue à un grade 1 ou à l'état initial. Le traitement peut reprendre avec le dosage inférieur d'Akeega 50 mg/500 mg (soit 2 comprimés du dosage 50 mg/500 mg par jour). Pour les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique 4.8.

En cas d'anémie de grade ≥ 3, Akeega doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée jusqu'à ce qu'elle soit revenue à un grade ≤ 2. Si l'anémie persiste d'un point de vue clinique, une réduction de la dose doit être envisagée (soit deux comprimés de 50 mg/500 mg). Les recommandations d'adaptations posologiques en cas d'anémie sont listées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations d'ajustements posologiques en cas d'anémie

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire.
Grade 2	Surveiller au moins une fois par semaine pendant 28 jours, si l'anémie à l'état initial était de grade ≤ 1.
Grade ≥ 3	Interrompre Akeega[1] et apporter des soins de support et une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Une réduction de la dose **[deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg)**] doit être envisagée si l'anémie persiste, fondée sur le jugement clinique. Lors de l'instauration d'une **dose réduite**, se référer au paragraphe « Surveillance recommandée » ci-dessous pour plus d'informations concernant la fonction hépatique.
Deuxième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Interrompre Akeega, apporter des soins de support et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Le traitement doit ensuite être repris avec **deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg).** Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant 28 jours après la reprise du traitement par **Akeega avec le dosage inférieur**. Lors de l'instauration d'une **dose réduite**, se référer au paragraphe « Surveillance recommandée » ci-dessous pour plus d'informations concernant la fonction hépatique.

	Si le patient prenait déjà les **comprimés d'Akeega du dosage inférieur (50 mg/500 mg),** l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Troisième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Envisager l'arrêt du traitement par Akeega selon l'évaluation clinique.

[1] Pendant l'interruption du traitement par Akeega, un traitement par l'acétate d'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone peut être envisagé par le médecin et administré pour maintenir la dose quotidienne d'acétate d'abiratérone (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'acétate d'abiratérone).

Hépatotoxicité
Pour les patients qui développent une hépatotoxicité de grade ≥ 3 (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] ou augmentation de l'aspartate aminotransférase [ASAT] de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement par Akeega doit être interrompu et la fonction hépatique étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement peut être effectuée à une dose réduite d'un comprimé du dosage usuel d'Akeega (équivalent à 100 mg de niraparib/500 mg d'acétate d'abiratérone). Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois et ensuite tous les mois. Si l'hépatotoxicité réapparait à la dose réduite de 100 mg/500 mg par jour (1 comprimé), le traitement par Akeega doit être arrêté.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère sous Akeega (taux d'ALAT ou d'ASAT 20 fois supérieurs à la LSN), le traitement doit être arrêté définitivement.

Arrêter définitivement Akeega chez les patients qui développent une élévation concomitante du taux d'ALAT supérieur à 3 x LSN et du taux de bilirubine totale supérieur à 2 x LSN, en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de l'élévation concomitante (voir rubrique 4.4).

Surveillance recommandée
Une Numération Formule Sanguine complète doit être obtenue avant l'initiation du traitement, chaque semaine pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants, suivie d'une surveillance mensuelle pendant la première année puis tous les deux mois pour le reste du traitement afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques (voir rubrique 4.4).

Les taux de transaminases et la bilirubine totale doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et suivie d'une surveillance mensuelle pendant la première année puis tous les deux mois pendant la durée du traitement. Lors de l'instauration d'une dose réduite d'Akeega (deux comprimés de 50 mg/500 mg) après une interruption de traitement, la fonction hépatique doit être surveillée toutes les deux semaines pendant six semaines en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'abiratérone (voir rubrique 5.2), avant de reprendre une surveillance régulière. Le taux de potassium sérique doit être surveillé mensuellement pendant la première année puis tous les deux mois pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

La tension artérielle doit être surveillée chaque semaine pendant les deux premiers mois, mensuellement pendant la première année, puis tous les deux mois pendant la durée du traitement.

Chez les patients ayant une hypokaliémie préexistante ou ayant développé une hypokaliémie au cours du traitement par Akeega, le maintien de la kaliémie à un taux ≥ 4,0 mM doit être envisagé.

<u>Populations particulières</u>
Sujets âgés
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère préexistante (Classe A de Child-Pugh). Il n'y a pas de données cliniques portant sur la sécurité et l'efficacité d'Akeega lorsque le traitement est administré à des doses multiples chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose ne peut être prévu. L'utilisation d'Akeega doit être évaluée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, pour lesquels le bénéfice doit clairement être supérieur au risque éventuel (voir rubriques 4.4 et 5.2). Akeega est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, cependant les évènements indésirables doivent étroitement être surveillés en cas d'insuffisance rénale modérée en raison d'une possible augmentation de l'exposition au niraparib. Il n'existe pas de données portant sur l'utilisation d'Akeega chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. Akeega ne peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite de sa fonction rénale et de ses évènements indésirables (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Akeega dans la population pédiatrique.

Mode d'administration
Akeega doit être administré par voie orale.
Les comprimés doivent être pris en une prise quotidienne unique. Akeega doit être pris à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir rubrique 5.2). Pour une absorption optimale, les comprimés d'Akeega doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit
Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent porter des gants lorsqu'elles manipulent les comprimés (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique sévère [Classe C de Child-Pugh (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)].

L'association d'Akeega et de la prednisone/prednisolone avec du radium (Ra-223) est contre indiquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables hématologiques
Des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie et neutropénie) ont été rapportés chez des patients traités par Akeega (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de suivre la numération formule sanguine (NFS) complète chaque semaine pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants, tous les mois pendant la première année, puis tous les deux mois pour le reste du traitement afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Sur la base des valeurs biologiques individuelles, un suivi hebdomadaire durant le deuxième mois peut être justifié.

Si un patient développe une toxicité hématologique sévère persistante incluant une pancytopénie non résolutive dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement, Akeega doit être arrêté.

En raison du risque de thrombopénie, les autres médicaments connus pour réduire le nombre de plaquettes doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par Akeega (voir rubrique 4.8).

Lors de l'instauration d'une dose réduite d'Akeega (deux comprimés de 50 mg/500 mg) après une interruption de traitement due à des effets indésirables hématologiques, la fonction hépatique doit être surveillée toutes les deux semaines pendant six semaines en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'abiratérone (voir rubrique 5.2), avant de reprendre une surveillance régulière (voir rubrique 4.2).

Hypertension artérielle

Akeega peut entraîner une hypertension artérielle et toute hypertension artérielle préexistante doit être contrôlée de manière adéquate avant le début du traitement par Akeega. La tension artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant deux mois, puis tous les mois pendant la première année et tous les deux mois par la suite durant le traitement par Akeega.

Hypokaliémie, rétention hydrique et effets indésirables cardiovasculaires dus à un excès de minéralocorticoïdes

Akeega peut entraîner une hypokaliémie et une rétention hydrique (voir rubrique 4.8) en raison d'une augmentation des taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17 (voir rubrique 5.1). L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'activité stimulante de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), ce qui entraîne une baisse de l'incidence et de la sévérité de ces effets indésirables. La prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une hypokaliémie (par exemple, les patients traités par des glucosides cardiotoniques) ou une rétention hydrique (par exemple, les patients présentant une insuffisance cardiaque, un angor sévère ou instable, un infarctus du myocarde récent ou une arythmie ventriculaire et les patients ayant une insuffisance rénale sévère). Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie au cours du traitement par Akeega. L'hypokaliémie et la rétention hydrique doivent être corrigées et contrôlées.

Avant de traiter les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive (par exemple, des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des troubles cardiaques tels qu'une cardiopathie ischémique), l'insuffisance cardiaque doit être traitée et la fonction cardiaque optimisée. La rétention hydrique (prise de poids, œdème périphérique) et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les deux semaines pendant trois mois, puis tous les mois par la suite et les anomalies corrigées. Akeega doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

La prise en charge des facteurs de risque cardiaque (notamment l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète) doit être optimisée chez les patients recevant Akeega et ces patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes de maladie cardiaque.

L'acétate d'abiratérone, un composant d'Akeega, augmente les taux de minéralocorticoïdes et comporte un risque d'événements cardiovasculaires. L'excès de minéralocorticoïdes peut entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique. L'exposition antérieure à un ADT ainsi que l'âge avancé sont des risques supplémentaires de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Les études AMPLITUDE et MAGNITUDE ont exclu les patients présentant une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde, des événements thrombotiques artériels et veineux dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA ou une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50 %. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque doivent bénéficier d'une prise en charge clinique

optimisée et une prise en charge appropriée des symptômes doit être instaurée. En cas de diminution cliniquement significative de la fonction cardiaque, l'arrêt d'Akeega doit être envisagé.

Infections
Dans les deux études, AMPLITUDE et MAGNITUDE, des infections sévères y compris des infections dues à la COVID-19 d'issue fatale, sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par Akeega.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection. Des infections sévères peuvent survenir en l'absence de neutropénie et/ou de leucopénie.

Embolie pulmonaire (EP)
Dans les deux études, AMPLITUDE et MAGNITUDE, des cas d'EP ont été rapportés chez les patients traités par Akeega avec une fréquence plus élevée par rapport au groupe contrôle. Les patients ayant des antécédents d'EP ou de thrombose veineuse peuvent être plus exposés à un risque de récidive. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes cliniques d'EP. En cas de signes cliniques d'EP, les patients doivent être examinés rapidement et recevoir un traitement approprié.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des symptômes d'évolution rapide, notamment des convulsions, des maux de tête, une altération de l'état mental, des troubles visuels ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Des cas de SEPR ont été rapportés chez des patientes recevant 300 mg de niraparib (un composant d'Akeega) en monothérapie dans la population atteinte d'un cancer de l'ovaire. Dans les deux études, AMPLITUDE et MAGNITUDE, parmi les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par 200 mg de niraparib, aucun cas de SEPR n'a été rapporté.

En cas de SEPR, le traitement par Akeega doit être définitivement arrêté et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée.

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique
L'hépatotoxicité a été reconnue comme un risque important identifié pour l'acétate d'abiratérone, un composant d'Akeega. Le mécanisme d'hépatotoxicité de l'acétate d'abiratérone n'est pas entièrement connu. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classification NCI) et les patients présentant des classes B et C de Child-Pugh ont été exclus des études portant sur Akeega.

Dans tous les essais cliniques portant sur Akeega, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients présentant initialement une hépatite ou des anomalies significatives des tests de la fonction hépatique (bilirubine sérique totale > 1,5 x LSN ou bilirubine directe > 1 x LSN et ASAT ou ALAT > 3 x LSN).

Des augmentations marquées des enzymes hépatiques entraînant l'interruption ou l'arrêt du traitement se sont produites dans les études cliniques, bien que celles-ci soient rares (voir rubrique 4.8). Les taux des transaminases sériques et de bilirubine totale doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois pendant la première année et par la suite, tous les deux mois pendant toute la durée du traitement. Lors de l'instauration d'une dose réduite d'Akeega (deux comprimés de 50 mg/500 mg) après une interruption de traitement, la fonction hépatique doit être surveillée toutes les deux semaines pendant six semaines en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'abiratérone (voir rubrique 5.2), avant de reprendre une surveillance régulière. Si des symptômes ou des signes cliniques suggérant une hépatotoxicité apparaissent, les transaminases sériques doivent être dosées immédiatement. Une élévation des transaminases chez les patients traités par Akeega doit être prise en charge rapidement et le traitement doit être interrompu. Si, à tout moment, les ALAT ou ASAT augmentent au-dessus de

5 fois la LSN, le traitement par Akeega doit être interrompu et la fonction hépatique étroitement surveillée. La reprise du traitement ne peut avoir lieu qu'après retour des tests fonctionnels hépatiques aux valeurs de base du patient et à une dose réduite (voir rubrique 4.2).

Le traitement par Akeega doit être définitivement arrêté chez les patients développant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN. Le traitement doit être définitivement arrêté chez les patients qui développent une élévation simultanée du taux d'ALAT > 3 x LSN et du taux de bilirubine totale > 2 x LSN, en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de l'élévation concomitante.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois la LSN) à n'importe quel moment du traitement, le traitement par Akeega doit être définitivement arrêté.

Les patients atteints d'hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des études cliniques ; il n'y a donc pas de données relatives à l'utilisation d'Akeega dans cette population.

Il a été démontré que l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh ou ASAT et bilirubine totale > 1,5 x - 3 x LSN) augmente l'exposition systémique à l'abiratérone et au niraparib (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée clinique de sécurité et d'efficacité d'Akeega lorsque le traitement est administré à des doses répétées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'utilisation d'Akeega doit être évaluée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, pour lesquels le bénéfice doit être clairement supérieur au risque éventuel (voir rubriques 4.4 et 5.2). Akeega ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Hypoglycémie
Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lorsque de l'acétate d'abiratérone (un composant d'Akeega) plus prednisone ou prednisolone a été administré à des patients avec un diabète préexistant recevant de la pioglitazone ou du répaglinide (métabolisés par le CYP2C8) (voir rubrique 4.5). La glycémie doit donc être surveillée chez les patients diabétiques.

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM)
Des cas de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés dans des études sur le cancer de l'ovaire chez des patientes ayant reçu 300 mg de niraparib (un composant d'Akeega).

Dans les deux études, AMPLITUDE et MAGNITUDE, des cas de SMD/LAM, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par 200 mg de niraparib et 1 000 mg d'acétate d'abiratérone plus prednisone ou prednisolone.

En cas de suspicion de SMD/LAM ou de toxicités hématologiques prolongées non résolues avec l'interruption du traitement ou une réduction de la dose, le patient doit être orienté vers un hématologue pour une évaluation plus approfondie. Si le SMD/LAM est confirmé, le traitement par Akeega doit être définitivement arrêté et le patient doit être traité de manière appropriée.

Sevrage des corticoïdes et prise en charge des situations de stress
La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénalienne doit être mise en place en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone. Si Akeega est poursuivi après l'arrêt des corticoïdes, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les symptômes d'un excès de minéralocorticoïdes (voir les informations ci-dessus).

Chez les patients sous prednisone ou prednisolone soumis à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée.

Densité osseuse
Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes avec un cancer de la prostate métastatique avancé. L'utilisation de l'acétate d'abiratérone (un composant d'Akeega) en association avec un glucocorticoïde peut augmenter cet effet.

Augmentation des fractures et de la mortalité en association avec le dichlorure de radium (Ra) 223
Le traitement par Akeega plus prednisone ou prednisolone en association avec un traitement par Ra-223 est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) en raison d'un risque accru de fractures et d'une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate asymptomatique ou peu symptomatique, comme cela a été observé dans les études cliniques avec l'acétate d'abiratérone, un composant d'Akeega.

Il est recommandé de ne pas initier de traitement ultérieur par du Ra-223 pendant au moins cinq jours après la dernière administration d'Akeega en association avec la prednisone ou la prednisolone.

Hyperglycémie
L'utilisation de glucocorticoïdes pourrait augmenter l'hyperglycémie. La glycémie doit donc être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.

Effets musculosquelettiques
Aucun cas de myopathie et de rhabdomyolyse n'a été observé chez les patients traités par Akeega. Dans les études portant sur l'acétate d'abiratérone (un composant d'Akeega) en monothérapie, la plupart des cas se sont développés au cours des six premiers mois de traitement et ont été résolus après l'arrêt de l'acétate d'abiratérone. La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour être associés à une myopathie/rhabdomyolyse.

Interactions avec d'autres médicaments
Les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, en raison du risque de diminution de l'exposition à l'abiratérone (voir rubrique 4.5).

Lactose et sodium
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques
Aucune étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Akeega. Les interactions qui ont été identifiées dans les études avec les composés uniques d'Akeega (soit le niraparib ou l'acétate d'abiratérone) déterminent les interactions qui peuvent se produire avec Akeega.

Effets d'autres médicaments sur le niraparib ou l'acétate d'abiratérone
Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4
L'abiratérone est un substrat du CYP3A4. Dans une étude clinique chez des sujets sains pré-traités avec de la rifampicine, un inducteur fort du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant six jours, suivie d'une dose unique d'acétate d'abiratérone 1 000 mg, l'ASC_{∞} plasmatique moyenne de l'abiratérone était diminuée de 55 %. Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) doivent être évités pendant le traitement par Akeega, sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Dans une autre étude clinique menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'abiratérone.

Effets du niraparib ou de l'acétate d'abiratérone sur d'autres médicaments
Substrats du CYP2D6
L'abiratérone est un inhibiteur du CYP2D6. Dans une étude clinique visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone plus prednisone (AAP) sur une dose unique de dextrométhorphane comme substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphane a été multipliée par 2,9 environ. L'ASC_{24} du dextrorphane, le métabolite actif du dextrométhorphane, a augmenté d'environ 33 %. Une diminution de la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent le métoprolol, le propranolol, la désipramine, la venlafaxine, l'halopéridol, la rispéridone, la propafénone, le flécaïnide, la codéine, l'oxycodone et le tramadol.

Substrats du CYP2C8
L'abiratérone est un inhibiteur du CYP2C8. Dans une étude clinique chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone, un substrat du CYP2C8, a été augmentée de 46 % et les ASC de M-III et M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10 % lorsque la pioglitazone était associée avec une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratérone. Les patients doivent être surveillés pour des signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 à marge thérapeutique étroite s'il est utilisé de façon concomitante avec Akeega en raison de son composant acétate d'abiratérone. Des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8 incluent la pioglitazone et le répaglinide (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacodynamiques
Akeega n'a pas été étudié avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs.

Les données sur le niraparib, en association avec des médicaments cytotoxiques, sont limitées. Il convient d'être prudent si Akeega est utilisé en association avec des vaccins vivants ou vivants atténués, des agents immunosuppresseurs ou avec d'autres médicaments cytotoxiques.

Utilisation avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT
Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lors de l'administration d'Akeega avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments capables d'induire des torsades de pointes, tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Utilisation avec la spironolactone
La spironolactone se lie au récepteur des androgènes et peut augmenter les taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec Akeega n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
La présence des composants d'Akeega ou de leurs métabolites dans le sperme n'est pas connue.

Pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après la dernière dose d'Akeega :
- Le patient ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte doit utiliser un préservatif.
- Le patient ayant des rapports sexuels avec une femme en âge de procréer doit utiliser un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Grossesse
Akeega ne doit pas être utilisé chez les femmes (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Akeega chez les femmes enceintes. Akeega peut potentiellement avoir un effet nocif sur le fœtus compte tenu du mécanisme d'action des deux composants et des résultats d'études animales avec l'acétate d'abiratérone. Aucune étude de toxicité sur le développement et la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le niraparib (voir rubrique 5.3).

Allaitement
Akeega ne doit pas être utilisé chez les femmes.

Fertilité
Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible avec Akeega. Dans les études menées chez l'animal, la fertilité des mâles était réduite avec le niraparib ou l'acétate d'abiratérone, mais ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Akeega a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui prennent Akeega peuvent présenter une asthénie, de la fatigue, des sensations vertigineuses ou des difficultés de concentration. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité global d'Akeega est basé sur les données groupées des deux essais cliniques de phase 3 menés auprès de 559 patients (AMPLITUDE [n= 347] et de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE [n= 212]). Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus étant survenus chez >10 % des patients dans le bras niraparib plus AAP étaient l'anémie (51,9 %), l'hypertension (40,1 %), la fatigue (39,7 %), les douleurs musculosquelettiques (35,8 %), la constipation (34,7 %), les nausées (28,6 %), l'hypokaliémie (22,0 %), la thrombopénie (20,9 %), la neutropénie (19,7 %), l'œdème (18,1 %), les infections de l'appareil respiratoire (17,7 %), la dyspnée (16,6 %), les vomissements (15,7 %), l'appétit diminué (15,0 %), la leucopénie (14,5 %), les bouffées de chaleur (14,1 %), les sensations vertigineuses (14,0 %), le poids diminué (14,0 %), les douleurs abdominales (13,4 %), l'hyperglycémie (13,4 %), l'insomnie (13,1 %), la diarrhée (12,3 %), la lymphopénie (12,2 %), les céphalées (12,0 %), créatinine sanguine augmentée (11,8 %), les infections des voies urinaires (11,8 %) et la toux (10,4 %). Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquemment observés étaient l'anémie (29,7 %), l'hypertension (22,7 %), l'hypokaliémie (9,3 %), la neutropénie (8,4 %), la thrombopénie (7,5 %) et la lymphopénie (5,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés dans les études cliniques

Classe de Système d'Organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	très fréquent	infections de l'appareil respiratoire[1], infection des voies urinaires[2]
	fréquent	pneumonie, infection gastro-intestinale[3], spesis[4]
	peu fréquent	infection cutanée[5], conjonctivite

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (kystes et polypes inclus)	peu fréquent	syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	très fréquent	anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie
	fréquence indéterminée	pancytopénie[6]
Affections du système immunitaire	peu fréquent	hypersensibilité[7]
Affections endocriniennes	fréquence indéterminée	insuffisance surrénalienne[8]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquent	appétit diminué, hypokaliémie, hyperglycémie
	fréquent	troubles du métabolisme des lipides[9]
Affections psychiatriques	très fréquent	insomnie
	fréquent	dépression, anxiété, état confusionnel
Affections du système nerveux	très fréquent	sensation vertigineuse, céphalée
	fréquent	léthargie, trouble cognitif, dysgueusie[10]
	fréquence indéterminée	syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)[6]
Affections cardiaques	fréquent	insuffisance cardiaque[11], arythmie[12], angine de poitrine[13], tachycardie[14], palpitations
	peu fréquent	infarctus du myocarde[15]
Affections vasculaires	très fréquent	hypertension[16], bouffées de chaleur
	fréquence indéterminée	crise aigüe d'hypertension[6]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	dyspnée[17], toux
	fréquent	embolie pulmonaire, épistaxis
	peu fréquent	pneumopathie inflammatoire
	fréquence indéterminée	alvéolite allergique[8]
Affections gastro-intestinales	très fréquent	constipation, nausées, vomissements, douleur abdominale[18], diarrhée
	fréquent	gastrite, distension abdominale, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	fréquent	hyperbilirubinémie
	peu fréquent	insuffisance hépatique, hépatite[19]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	Eruption cutanée[20], prurit, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctifs	très fréquent	douleur musculosquelettique[21]
	fréquence indéterminée	rhabdomyolyse[8], myopathie[8]
Affections du rein et des voies urinaires	fréquent	hématurie, insuffisance rénale aiguë
	peu fréquent	hémorragie urétrale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	Fatigue[22], oedème[23]
	fréquent	douleur thoracique non cardiaque
	peu fréquent	douleur thoracique, inflammation muqueuse
Investigations	très fréquent	poids diminué, créatinine sanguine augmentée
	fréquent	phosphatase alcaline sanguine augmentée, ASAT augmentée, ALAT augmentée

	peu fréquent	allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, gamma-glutamyl transférase augmentée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	fréquent	fractures[24]

[1] Inclut l'infection des voies aériennes supérieures, l'infection des voies aériennes inférieures, la laryngite, la rhinite, la bronchite, la rhinopharyngite, l'infection respiratoire virale, la laryngopharyngite, l'infection virale des voies aériennes supérieures

[2] Inclut la cystite

[3] Inclut la gastroentérite, la gastroentérite virale, l'œsophagite fongique, la candidose œsophagienne, la candidose oropharyngée

[4] Inclut le sepsis urinaire

[5] Inclut l'infection à streptocoque

[6] Non observé avec Akeega. Rapporté avec le niraparib en monothérapie

[7] Une hypersensibilité sans anaphylaxie a été observée dans l'étude AMPLITUDE. Des réactions anaphylactiques n'ont pas été rapportées dans les études cliniques portant sur Akeega mais ont été signalées post-commercialisation avec le niraparib en monothérapie

[8] Non observé avec Akeega. Signalé post-commercialisation avec le niraparib en monothérapie

[9] Inclut l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, la dyslipidémie

[10] Inclut des troubles du goût

[11] Inclut l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque congestive, le cœur pulmonaire, le dysfonctionnement ventriculaire gauche

[12] Inclut la fibrillation auriculaire, les extrasystoles, les extrasystoles supraventriculaires, les extrasystoles ventriculaires, l'arythmie sinusale

[13] Inclut la maladie coronarienne, le syndrome coronarien aigu

[14] Inclut la tachycardie sinusale, la tachycardie auriculaire

[15] Inclut l'ischémie myocardique

[16] Inclut l'hypertension systolique

[17] Inclut la dyspnée d'effort

[18] Inclut les douleurs abdominales hautes, les douleurs abdominales basses

[19] Inclut la fonction hépatique anormale, l'hépatite aiguë, l'hépatite fulminante, la cytolyse hépatique, l'hépatotoxicité

[20] Inclut l'érythème, la dermatite, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée prurigineuse

[21] Inclut l'arthralgie, la dorsalgie, la myalgie, la gêne musculosquelettique

[22] Inclut l'asthénie

[23] Inclut l'œdème périphérique, la tuméfaction, l'oedème de la face, le gonflement périphérique, le gonflement du visage

[24] Inclut l'ostéoporose, la fracture de côte, la fracture du col du fémur, la fracture du fémur, la fracture de cheville, la fracture de l'humérus, la fracture du péroné, la fracture de membre inférieur, la fracture du sternum, la fracture de fatigue, la fracture du membre supérieur, la fracture acétabulaire, la fracture du radius, la fracture de vertèbre thoracique, la fracture du tibia

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont basés sur les données groupées provenant de deux études cliniques de phase 3 menées auprès de 559 patients (AMPLITUDE [n = 347] et de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE [n = 212]).

Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques (anémie, thrombopénie et neutropénie), y compris les résultats d'examens biologiques, sont les effets indésirables les plus fréquents attribuables au niraparib (un composant d'Akeega). Ces toxicités surviennent généralement au cours des trois premiers mois de traitement, leur incidence diminuant avec le temps.

Dans les études MAGNITUDE et AMPLITUDE, les paramètres hématologiques suivants étaient des critères d'inclusion : numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1 500 cellules/µL ; plaquettes ≥ 100 000 cellules/µL et hémoglobine ≥ 9 g/dL. Les effets indésirables hématologiques ont été pris en charge par la surveillance des paramètres biologiques et les modifications posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Anémie
L'anémie était l'effet indésirable le plus fréquent (51,9 %) et l'événement de grade 3-4 le plus fréquemment observé (29,7 %). L'anémie est apparue tôt au cours du traitement (délai médian d'apparition : 64,5 jours). Des interruptions de traitement sont survenues chez 26,1 % des patients et des réductions de dose chez 13,6 % des patients. L'anémie a été prise en charge par au moins une transfusion de globules rouges chez 25,9 % des patients. L'arrêt du traitement est survenu chez 2,5 % des patients.

Thrombopénie
Une thrombopénie a été rapportée chez 20,9 % des patients traités, avec une thrombopénie de grade 3-4 rapportée chez 7,5 % des patients. Le délai médian entre la première dose et la première apparition était de 56 jours.
La thrombopénie a été prise en charge par une modification de dose (interruption du traitement dans 9,5 % des cas et réduction de dose dans 1,6 %) et une transfusion de plaquettes (2,1 %), le cas échéant (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement est survenu chez 0,5 % des patients. Des événements hémorragiques, n'engageant pas le pronostic vital, et une thrombopénie ont été rapportés chez 2,3 % des patients.

Neutropénie
Une neutropénie a été rapportée chez 19,7 % des patients, avec une neutropénie de grade 3-4 rapportée chez 8,4 % des patients. Le délai médian entre la première dose et la première déclaration de neutropénie était de 58 jours. La neutropénie a entraîné une interruption du traitement chez 8,9 % des patients et une réduction de dose chez 1,3 %. L'arrêt du traitement est survenu chez 0,4 % des patients. Une infection et une neutropénie ont été rapportées chez 2,5 % des patients.

Hypertension
L'hypertension est un effet indésirable rapporté pour les deux composants d'Akeega, et les patients présentant une hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique [PA] ≥ 160 mmHg persistante ou PA diastolique ≥ 100 mmHg) ont été exclus des études associant ces deux substances actives.

Une hypertension a été rapportée chez 40,6 % des patients, dont 22,9 % présentaient un grade ≥ 3. Le délai médian d'apparition de l'hypertension était de 70 jours. L'hypertension a été prise en charge par des traitements médicamenteux.

Les patients doivent avoir une tension artérielle contrôlée avant d'instaurer Akeega et la tension artérielle doit être surveillée durant le traitement (voir rubrique 4.4).

Effets cardiovasculaires
L'incidence des effets indésirables cardiaques (tous grades confondus) apparus sous traitement (EIST) était similaire dans les bras niraparib plus AAP et placebo plus AAP, à l'exception de la catégorie arythmie, pour laquelle des EI ont été observés chez 17,2 % des patients dans le bras niraparib plus AAP et chez 7,9 % des patients dans le bras placebo plus AAP (voir rubrique 4.4). La fréquence plus élevée des arythmies était principalement due à des événements de sévérité de bas grade tels que les palpitations, les tachycardies et les arythmies auriculaires. Le délai médian d'apparition des arythmies était de 150,5 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 233,5 jours dans le bras placebo plus AAP. Les événements d'arythmie ont été résolus chez 70,8 % des patients dans le bras niraparib plus AAP et chez 72,7 % des patients dans le bras placebo plus AAP.

L'incidence de l'insuffisance cardiaque (terme groupé) était de 4,7 % dans le bras niraparib plus AAP contre 1,8 % dans le bras placebo plus AAP. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance cardiaque était de 359,5 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 165,5 jours dans le bras placebo plus AAP. Les événements d'insuffisance cardiaque ont été résolus chez 42,3 % des patients dans le bras niraparib plus AAP et chez 40 % des patients dans le bras placebo plus AAP.

L'incidence de la cardiopathie ischémique (terme groupé incluant l'angine de poitrine, la maladie ou la sténose coronarienne, l'infarctus du myocarde, des anomalies de laboratoire telles qu'une

augmentation de la troponine et des modifications de l'électrocardiogramme compatibles avec une cardiopathie ischémique) était de 5,4 % dans le bras niraparib plus AAP contre 5,0 % dans le bras placebo plus AAP. Le délai médian d'apparition de la cardiopathie ischémique était de 237,5 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 322,5 jours dans le bras placebo plus AAP. Les événements de cardiopathie ischémique ont été résolus chez 73,3 % des patients dans le bras niraparib plus AAP et chez 67,9 % des patients dans le bras placebo plus AAP.

Hépatotoxicité
L'incidence globale de l'hépatotoxicité était similaire entre les bras niraparib plus AAP (13,6 %) et placebo plus AAP (17,5 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4). La majorité de ces événements étaient des élévations des aminotransférases de sévérité de bas grade. Dans le bras niraparib plus AAP, des événements de grade 3 sont survenus chez 2,0 % des patients, un événement de grade 4 est survenu chez un patient (0,2 %) et un événement de grade 5 est survenu chez un patient (0,2 %). L'incidence des événements indésirables graves (EIG) était de 0,7 %. Le délai médian d'apparition de l'hépatotoxicité était de 43 jours. L'hépatotoxicité a été prise en charge par des interruptions de traitement chez 2,0 % des patients et une réduction de dose chez 0,7 % des patients. L'arrêt du traitement est survenu chez 0,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par Akeega. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place, incluant une surveillance de la survenue d'arythmies, d'hypokaliémie et de signes et symptômes de rétention hydrique. La fonction hépatique doit également être évaluée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XK52

Mécanisme d'action
Akeega est une association de niraparib, un inhibiteur de l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), et d'acétate d'abiratérone (une prodrogue de l'abiratérone), un inhibiteur du CYP17, ciblant deux mécanismes oncogéniques chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique et des mutations des gènes HRR.

Niraparib
Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité

induite par le niraparib impliquerait l'inhibition de l'activité enzymatique des PARP et une formation accrue de complexes PARP-ADN, provoquant des dommages à l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire.

Acétate d'abiratérone
L'acétate d'abiratérone est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androstènedione, par 17α-hydroxylation et rupture de la liaison C17,20. L'inhibition de la CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (voir rubrique 4.4).

Le cancer de la prostate sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les taux d'androgènes. Les traitements suppresseurs des androgènes, tels que les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps que des analogues de la LHRH (ou que l'orchidectomie), le traitement par l'acétate d'abiratérone abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

Effets pharmacodynamiques
Acétate d'abiratérone
L'abiratérone diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des analogues de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'Akeega a été établie dans deux études cliniques de phase 3, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo : chez des patients atteints de CPHSm, AMPLITUDE (étude 67652000PCR3002) et chez des patients atteints de CPRCm, MAGNITUDE (étude 64091742PCR3001).

Traitement des patients atteints de CPHSm présentant des mutations des gènes BRCA1/2
AMPLITUDE est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, multinationale, évaluant l'association du niraparib (200 mg) et de l'acétate d'abiratérone (1 000 mg) plus prednisone (5 mg) une fois par jour par rapport au traitement de référence, l'AAP, chez 696 patients atteints d'un CPHSm et présentant certaines altérations des gènes HRR. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir niraparib plus AAP (N = 348) ou un placebo plus AAP (N = 348) par voie orale une fois par jour. La randomisation était stratifiée selon l'altération des gènes HRR (BRCA2 *versus* CDK12 *versus* toutes les autres altérations pathogènes), un traitement antérieur par docétaxel au stade CPHSm (oui ou non) et le volume de la maladie au moment de la phase de sélection (haut *versus* bas). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès.

Les patients atteints de mHSPC et présentant certaines altérations des gènes HRR pouvaient avoir reçu ≤ 6 cycles de docétaxel, ≤ 45 jours d'AAP préalable, ≤ 6 mois d'ADT et jusqu'à 2 semaines de kétoconazole. Les patients pouvaient également avoir reçu une séance de radiothérapie et une intervention chirurgicale pour le contrôle symptomatique du cancer de la prostate. Les patients atteints de carcinome à petites cellules ou de carcinome neuroendocrine de la prostate ont été exclus de l'étude. Des échantillons de plasma, sang et/ou tissu tumoral de tous les patients ont été analysés par des tests validés de séquençage de nouvelle génération afin de déterminer le statut mutationnel germinal et/ou somatique des gènes HRR. Au total, 696 patients présentant au moins une des mutations suivantes ont été inclus (348 ont reçu Akeega) : BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Parmi eux, 387 patients avec une mutation BRCA1/2

ont été inclus dans l'étude (191 ont reçu Akeega). De plus, 309 patients avec une mutation autre que BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) ont été inclus dans l'étude (157 ont reçu Akeega). Le score de l'indice de performance de l'*Estearn Cooperative Oncology Group* (IP ECOG) était de 0 chez 68,0 % des patients, de 1 chez 31,0 % et de 2 chez 1,0 % à l'inclusion. La majorité des patients avaient reçu une suppression androgénique par analogue de la GnRH (95,3 %) et une castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale a été rapportée chez 6,5 % des patients. Les patients n'ayant pas reçu d'orchidectomie ont poursuivi un traitement de fond par analogue de la GnRH.

Le critère d'évaluation principal, la survie sans progression radiologique (SSPr), était défini comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la première progression radiologique évaluée par l'investigateur, ou le décès toutes causes confondues, quel que soit l'ordre de survenue. La progression radiologique a été déterminée comme la première occurrence de progression à la scintigraphie osseuse (selon les critères du *Prostate Cancer Working Group 3* [groupe de travail 3 sur le cancer de la prostate]) ou de lésions des tissus mous par tomodensitométrie (TDM) ou IRM (selon les critères RECIST 1.1). Le délai jusqu'à la progression symptomatique (TSP) était défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression symptomatique, incluant l'utilisation de radiothérapie externe pour des symptômes squelettiques ou pelviens, des événements morbides liés au cancer, l'initiation d'un nouveau traitement systémique anticancéreux et d'autres procédures liées au cancer. Les critères ont été testés formellement dans l'ordre suivant : SSPr, TSP et survie globale (SG), avec un contrôle de la multiplicité.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux bras de traitement dans l'étude AMPLITUDE. Globalement, l'âge médian à l'inclusion était de 67 ans (intervalle 41-92) et 20,9 % des patients avaient ≥ 75 ans. Dans la population étudiée, 69,5 % étaient blancs, 23,8 % asiatiques et 3,6 % noirs ou afro-américains. Une origine hispanique ou latino-américaine a été rapportée chez 12 % des patients. Au moment du diagnostic, le PSA médian était de 107,00 µg/L (intervalle 0,1-15 900,0) et la majorité (82,2 %) des patients avaient un score de Gleason ≥ 8. À l'inclusion, 98,2 % présentaient des métastases osseuses, 40,8 % uniquement osseuses (sans autre site métastatique), 16,5 % des métastases viscérales (foie, poumon ou glande surrénale) et 49,6 % des métastases ganglionnaires. La majorité des patients avaient une maladie à volume élevé (79,1 %) et 20,9 % une maladie à faible volume. Un traitement préalable par docétaxel a été rapporté chez 16,0 % des patients. Des agents protecteurs osseux (bisphosphonates ou denosumab) ont été utilisés chez 24,1 %des patients du bras niraparib plus AAP et chez 23,0 % des patients du bras placebo plus AAP.

Dans la population BRCA, une amélioration statistiquement significative de la SSPr évaluée par l'investigateur a été observée chez les sujets traités par niraparib plus AAP, comparativement aux sujets traités par placebo plus AAP. Les résultats d'efficacité principaux dans la population BRCA sont présentés dans le tableau 4. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSPr et la SG dans la population BRCA sont présentées dans les figures 1 et 2, respectivement.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de la population BRCA de l'étude AMPLITUDE

Critères d'évaluation	**Akeega + P[1] (N = 191)**	**Placebo + AAP[1] (N = 196)**
Survie sans progression radiologique[2]		
Évènements	57 (29,8 %)	93 (47,4 %)
Délai médian (IC à 95 %) jusqu'à l'évènement (mois)	NE (41,20 ; NE)	25,99 (22,11 ; 41,17)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,515 (0,370 ; 0,717)	
Valeur de p	< 0,0001	
Délai jusqu'à la progression symptomatique[3]		
Évènements	31 (16,2 %)	66 (33,7 %)
Délai médian (IC à 95 %) jusqu'à l'évènement (mois)	NE (NE ; NE)	NE (39,72 ; NE)

Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,444 (0,290 ; 0,681)	
Valeur de p	0,0001	
Survie globale[4]		
Évènements	65 (34,0 %)	80 (40,8%)
Délai médian (IC à 95 %) jusqu'à l'évènement (mois)	52,01 (44,98 ; NE)	47,61 (39,36 ; NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,799 (0,576 ; 1,109)	

[1] P = prednisone ou prednisolone
[2] Analyse principale avec une date limite de recueil des données cliniques au 7 janvier 2025, avec un suivi médian de 30,7 mois
[3] Première analyse intermédiaire avec une date limite de recueil des données cliniques au 7 janvier 2025, avec un suivi médian de 30,7 mois
[4] Seconde analyse intermédiaire avec une date de limite de recueil des données cliniques au 3 octobre 2025, avec un suivi médian de 40,4 mois
NE = non évaluable

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique évaluée par l'investigateur dans la population BRCA (AMPLITUDE, analyse principale)

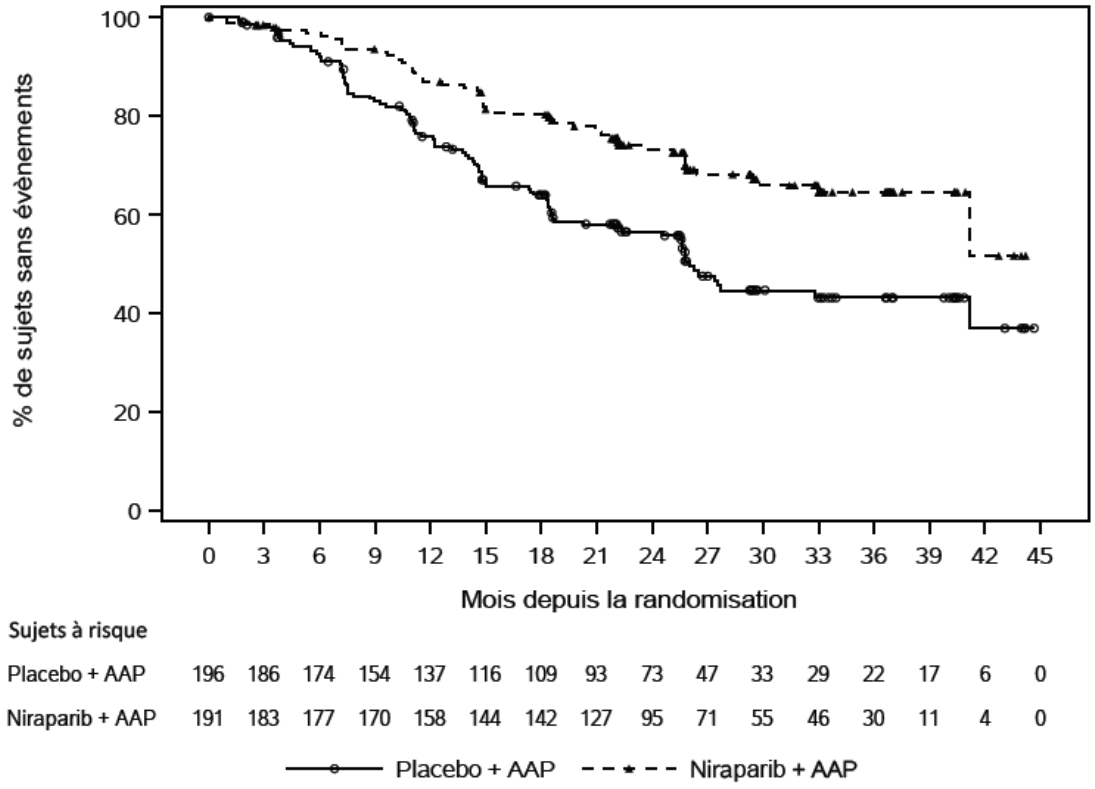
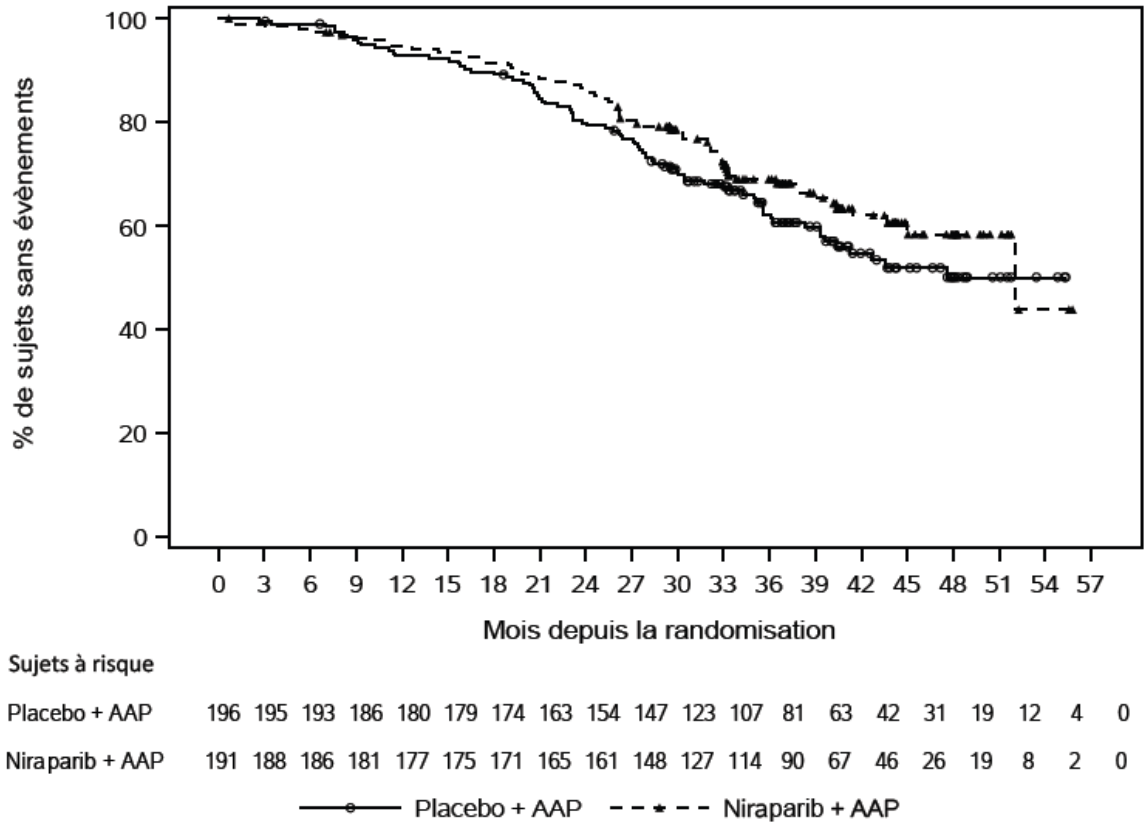


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population BRCA (AMPLITUDE, seconde analyse intermédiaire)



Traitement de première ligne des patients atteints de CPRCm présentant des mutations des gènes BRCA 1/2
MAGNITUDE était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, qui évaluait le traitement par l'association de niraparib (200 mg) et d'acétate d'abiratérone (1 000 mg) plus prednisone (10 mg) une fois par jour, par rapport au traitement de référence (acétate d'abiratérone plus prednisone). Les données d'efficacité sont basées sur la cohorte 1 qui comprenait 423 patients présentant un CPRCm et certaines mutations des gènes HRR, avec un ratio (1:1) pour recevoir soit niraparib plus AAP (N = 212) soit le placebo plus AAP (N = 211), une fois par jour par voie orale. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou le décès.

Les patients atteints de CPRCm, qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur au stade CPRCm, à l'exception d'une courte durée d'AAP antérieure (jusqu'à 4 mois) et d'un traitement de suppression androgénique en cours, étaient éligibles. Des échantillons de plasma, de sang et/ou de tissus tumoraux de tous les patients ont été testés par des tests de séquençages validés, de nouvelle génération, pour déterminer le statut mutationnel germinal et/ou somatique des gènes HRR. 225 sujets présentant une mutation des gènes BRCA 1/2 ont été inclus dans l'étude (113 ont reçu Akeega). 198 autres patients présentant une mutation génétique non BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) ont été inclus dans l'étude (99 ont reçu Akeega).

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiologique (SSPr) déterminée par un comité de revue de la radiologie centralisée indépendante en aveugle (BICR) sur la base des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1 (lésions des tissus mous) et des critères du Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (lésions osseuses). Le délai jusqu'à progression symptomatique, le délai avant initiation d'une chimiothérapie cytotoxique et la survie globale (SG) ont été inclus comme critères secondaires d'efficacité.

Dans la population « toutes altérations HRR », les principaux résultats d'efficacité avec un suivi médian de 18,6 mois ont montré une amélioration statistiquement significative de la SSPr évaluée par le BICR avec un HR = 0,729 (IC 95 % : 0,556, 0,956 ; p = 0,0217).

Le Tableau 5 résume les données démographiques et les caractéristiques des patients présentant une mutation BRCA à l'inclusion dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE. Le PSA médian au moment du diagnostic était de 41,07 µg/L (intervalle 01-12 080). Tous les patients avaient un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 à l'inclusion. Tous les patients qui n'avaient pas subi d'orchidectomie antérieure ont poursuivi un traitement de fond par suppression androgénique avec un analogue de la GnRH.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques et des caractéristiques à l'inclusion dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE (BRCA)

	Akeega+P[1] N = 113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N = 112 n (%)**	**Total N = 225 n (%)**
Âge (années)			
< 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)
Médiane	67,0	68,0	68,0
Intervalle	45-100	43-88	43-100
Origine ethnique			
Caucasien	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiatique	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Noir	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Non connu	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Facteurs de stratification			
Exposition antérieure à une chimiothérapie à base de taxane	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Exposition antérieure à un traitement ciblant les récepteurs des androgènes	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Utilisation antérieure d'AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion			
Score de Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Atteinte osseuse	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Maladie viscérale (foie, poumon, glande surrénale, autre)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Stade métastatique lors du diagnostic initial (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation (années)	2,00	2,31	2,26
Délai médian entre le CPRCm et la première dose (années)	0,27	0,28	0,27
Score de douleur BPI-SF (dernier score avant la première dose) 0 1 à 3 > 3	 57 (50,4) 51 (45,1) 5 (4,4)	 57 (50,9) 40 (35,7) 15 (13,4)	 114 (50,7) 91 (40,4) 20 (8,9)
Score de l'indice de performance ECOG 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	 149 (66,2) 76 (33,8)

[1] P = prednisone ou prednisolone

Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression évaluée par le BICR a été observée au moment de l'analyse principale pour les sujets présentant une mutation BRCA traités par

le niraparib associé à l'AAP, par rapport aux sujets présentant une mutation BRCA traités par le placebo plus l'AAP. Les résultats clés d'efficacité dans la population BRCA sont présentés dans le Tableau 6. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSPr évaluée par le BICR dans la population BRCA sont présentées dans la Figure 3.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude MAGNITUDE chez les patients présentant une mutation BRCA

Critères d'évaluation	Akeega + P[1] (N = 113)	Placebo + AAP[1] (N = 112)
Survie sans progression radiologique[2]		
Événement de progression de la maladie ou de décès (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	16,6 (13,9 - NE)	10,9 (8,3 - 13,8)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,533 (0,361 ; 0,789)	
Valeur de p	0,0014	
Survie globale[3]		
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,788 (0,554 ; 1,120)	

[1] P = prednisone ou prednisolone

[2] Analyse principale/Analyse intermédiaire (data cut-off : 8 octobre 2021), avec un suivi médian de 18,6 mois

[3] Analyse finale (data cut-off : 15 mai 2023), avec un suivi médian de 35,9 mois

NE = Non évaluable

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique évaluée par le BICR chez les patients présentant une mutation BRCA (MAGNITUDE, analyse principale)

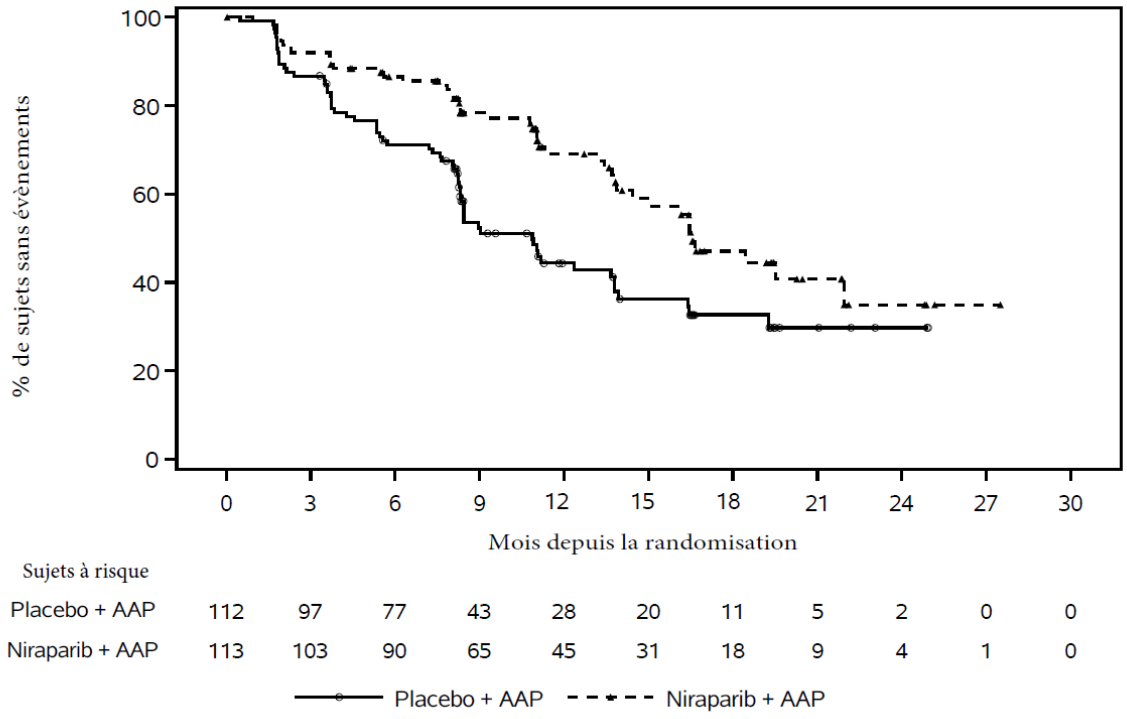
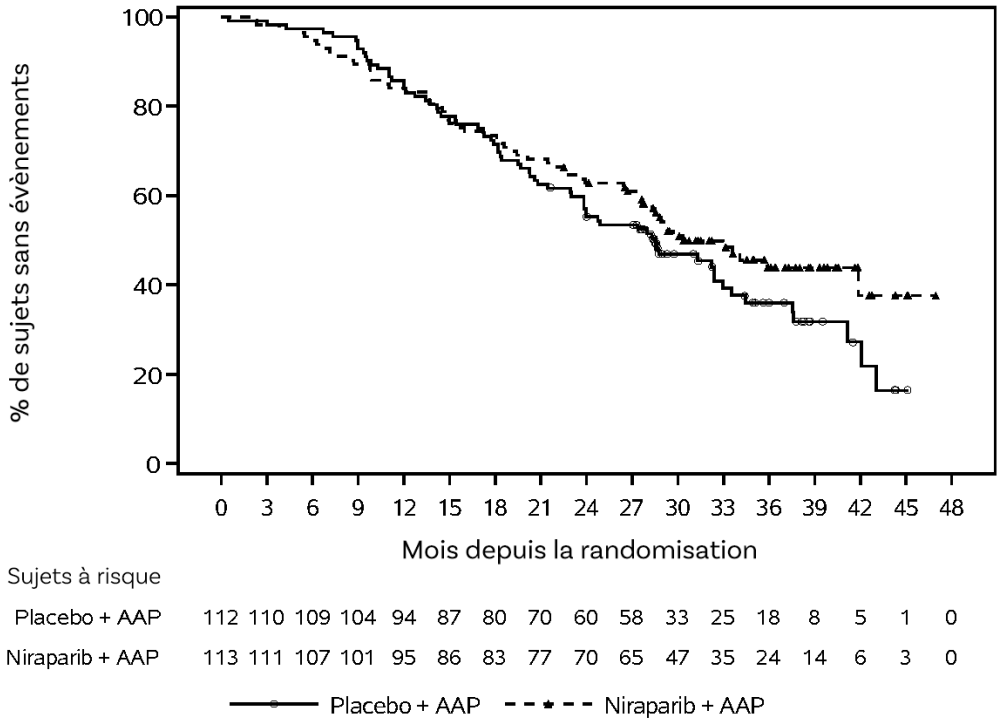


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (MAGNITUDE Cohorte 1, BRCA, analyse finale)



Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Akeega dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les tumeurs malignes de la prostate. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de niraparib et d'abiratérone n'a aucun impact sur l'exposition de chacun de ces composés uniques. L'ASC et la C_{max} du niraparib et de l'abiratérone sont comparables aux expositions respectives en monothérapie lorsqu'ils sont administrés en tant qu'Akeega comprimé pelliculé au dosage usuel (100 mg/500 mg) ou lorsqu'ils sont associés en tant que composés uniques.

Absorption
Akeega
Chez les patients atteints de CPRCm, dans des conditions à jeun et à jeun modifiées, lors de l'administration de doses multiples de comprimés d'Akeega, la concentration plasmatique maximale a été atteinte dans un délai médian de 3 heures pour le niraparib et de 1,5 heures pour l'abiratérone.

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'exposition maximale (C_{max}) et totale (ASC_{0-72h}) à l'abiratérone chez des patients atteints de CPRCm (n = 67) traités par des comprimés pelliculés du dosage inférieur d'Akeega (2 x 50 mg/500 mg) étaient supérieures de 33 % et 22 %, respectivement, par rapport aux expositions chez des patients (n = 67) prenant les composés individuels (100 mg de niraparib gélule et 4 x 250 mg d'acétate d'abiratérone comprimés) (voir rubrique 4.2). La variabilité interindividuelle (%CV) des expositions était de 80,4 % et 72,9 %, respectivement. L'exposition au niraparib était comparable entre les comprimés pelliculés du dosage inférieur d'Akeega et les composés individuels.

Niraparib
La biodisponibilité absolue du niraparib est d'environ 73 %. Le niraparib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Cependant, en raison de sa perméabilité et de sa biodisponibilité élevées, le risque d'interactions cliniquement pertinentes avec des médicaments qui inhibent ces transporteurs est peu probable.

Acétate d'abiratérone
L'acétate d'abiratérone est rapidement converti *in vivo* en abiratérone (voir rubrique 5.1).

L'administration d'acétate d'abiratérone avec de la nourriture, par rapport à l'administration à jeun, entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratérone jusqu'à 10 fois (ASC) et jusqu'à 17 fois (C_{max}), en fonction de la teneur en graisses des aliments. Compte tenu de la variabilité normale du contenu et de la composition des repas, la prise d'acétate d'abiratérone avec les repas peut entraîner des expositions très variables. Par conséquent, l'acétate d'abiratérone ne doit pas être pris avec de la nourriture.

Distribution
Sur la base de la population d'analyse PK, le volume de distribution apparent du niraparib et de l'abiratérone était de 1 117 L et 25 774 L, respectivement, ce qui suggère une distribution extravasculaire étendue.

Niraparib
Le niraparib était modérément lié aux protéines dans le plasma humain (83,0 %), principalement à l'albumine sérique.

Acétate d'abiratérone
La fixation protéique de ^{14}C-abiratérone dans le plasma humain est de 99,8 %.

Biotransformation
Niraparib
Le niraparib est principalement métabolisé par les carboxylestérases (CE) pour former un métabolite inactif majeur, M1. Dans une étude du bilan massique, M1 et M10 (les glucuronides de M1 formés par la suite) étaient les principaux métabolites circulants. Le potentiel d'inhibition du CYP3A4 au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations pertinentes de niraparib. Le niraparib induit faiblement le CYP1A2 à des concentrations élevées *in vitro*.

Acétate d'abiratérone
Après administration orale de gélules de ^{14}C-acétate d'abiratérone, l'acétate d'abiratérone est hydrolysé par les CEs en abiratérone, elle-même éliminée par plusieurs mécanismes dont la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation, principalement au niveau du foie. L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et de l'enzyme sulfotransférase 2A1 (SULT2A1). La majorité de la radioactivité circulante (environ 92 %) se trouve sous forme de métabolites de l'abiratérone. Sur 15 métabolites détectables, deux métabolites principaux, le sulfate d'abiratérone et le sulfate de N-oxyde-abiratérone, représentent chacun environ 43 % de la radioactivité totale. L'abiratérone est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP2C8 métabolisant les médicaments (voir rubrique 4.5).

Élimination
Akeega
Les demi-vies moyennes du niraparib et de l'abiratérone lorsqu'ils étaient administrés en association, étaient d'environ 62 heures et 20 heures, respectivement, et la valeur de Cl/F de niraparib et de l'abiratérone étaient de 16,7 L/h et 1 673 L/h, respectivement, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population chez les sujets atteints de CPRCm.

Niraparib
Le niraparib est principalement éliminé par les voies hépato-biliaires et rénales. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de [^{14}C]-niraparib, en moyenne, 86,2 % (intervalle : 71 % à 91 %) de la dose était retrouvé dans les urines et les selles sur 21 jours. La récupération de la

radioactivité dans les urines représentait 47,5 % de la dose (intervalle : 33,4 % à 60,2 %) et celle dans les selles 38,8 % de la dose (intervalle : 28,3 % à 47,0 %). Dans des échantillons poolés recueillis sur une période de 6 jours, 40,0 % de la dose ont été retrouvés dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et 31,6 % de la dose dans les selles, principalement sous forme de niraparib inchangé. Le métabolite M1 est un substrat de Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 et 2.

Acétate d'abiratérone
Après l'administration orale de 1 000 mg de ^{14}C-acétate d'abiratérone, environ 88 % de la dose radioactive est retrouvé dans les selles et environ 5 % dans l'urine. Les principaux composés présents dans les selles sont l'acétate d'abiratérone et l'abiratérone sous forme inchangée (respectivement environ 55 % et 22 % de la dose administrée).

Effets du niraparib ou de l'abiratérone sur les transporteurs
Le niraparib inhibe faiblement la P-gp avec un IC50 = 161 µM. Le niraparib est un inhibiteur de BCRP, du transporteur de cations organiques 1 (OCT1), MATE-1 et 2 avec des valeurs d'IC50 de 5,8 µM, 34,4 µM, 0,18 µM et ≤ 0,14 µM, respectivement. Il a été démontré que les principaux métabolites de l'abiratérone, le sulfate d'abiratérone et le sulfate de N-oxyde d'abiratérone, inhibent le transporteur d'absorption hépatique des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et, par conséquent, les expositions plasmatiques des médicaments éliminés par OATP1B1 peuvent augmenter. Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour confirmer l'interaction basée sur le transporteur OATP1B1.

Populations particulières
Insuffisance hépatique
D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données provenant d'études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib seul ou l'association niraparib/AA, l'insuffisance hépatique légère (critère NCI-ODWG, n = 231) n'a pas affecté l'exposition du niraparib.

Dans une étude clinique chez des patients atteints de cancer chez lesquels le critère NCI-ODWG a été utilisé pour rapporter le degré d'insuffisance hépatique, après administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib, l'ASC_{inf} du niraparib chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (n = 8) était augmentée d'un facteur 1,56 (90 % IC : 1,06 à 2,30) par rapport à l'ASC_{inf} du niraparib, chez les patients ayant une fonction hépatique normale (n=9).

La pharmacocinétique de l'abiratérone a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère (n = 8) ou modérée (n = 8) (Classe A et Classe B de Child-Pugh, respectivement) et chez 8 sujets contrôles sains. L'exposition systémique à l'abiratérone après administration d'une dose unique de 1 000 mg par voie orale a été multipliée par environ 1,11 et 3,6 respectivement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère et modérée.

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratérone a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère préexistante (n = 8) (Classe C de Child-Pugh) et chez 8 sujets contrôles sains ayant une fonction hépatique normale. L'ASC de l'abiratérone a été multipliée par environ 7 et la fraction libre de médicament a été multipliée par environ 1,8 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Akeega chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données issues des études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib seul ou l'association niraparib/AA, les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 60-90 mL/min, n = 337) et modérée (clairance de la créatinine 30-60 mL/min, n = 114) avaient une clairance du niraparib légèrement réduite par rapport aux personnes ayant une fonction rénale normale (jusqu'à 13 % d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux légers et 13-40 % d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux modérés).

La pharmacocinétique de l'abiratérone a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse stable (n = 8) *versus* des sujets contrôles appariés ayant une fonction rénale normale (n = 8). L'exposition systémique à l'abiratérone après une dose orale unique de 1 000 mg n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Akeega chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Poids, âge et origine ethnique
D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données issues des études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib ou l'acétate d'abiratérone seul ou en association :

- Le poids corporel n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur l'exposition au niraparib (intervalle de poids corporel : 43,3-165 kg) et à l'abiratérone (intervalle de poids corporel : 56,0-135 kg).
- L'âge n'a eu aucun impact significatif sur la pharmacocinétique du niraparib (intervalle de l'âge : 45-90 ans) et de l'abiratérone (intervalle de l'âge : 19-85 ans).
- Les données sont insuffisantes pour conclure sur l'impact de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du niraparib et de l'abiratérone.

Population pédiatrique
Aucune étude n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique d'Akeega dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Akeega
Aucune étude non clinique n'a été réalisée avec Akeega. Les données toxicologiques non cliniques sont basées sur les résultats d'études portant individuellement sur le niraparib et l'acétate d'abiratérone.

Niraparib
In vitro, le niraparib inhibe le transporteur de la dopamine (DAT) à des niveaux de concentration inférieurs aux niveaux d'exposition chez l'homme. Chez les souris, des doses uniques de niraparib ont augmenté les concentrations intracellulaires de dopamine et des métabolites dans le cortex. Une réduction de l'activité locomotrice a été observée dans l'une des deux études à dose unique chez la souris. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Aucun effet sur les paramètres comportementaux et/ou neurologiques n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien aux niveaux d'exposition du SNC estimés semblable ou en dessous des niveaux d'exposition thérapeutiques attendus.

Une diminution de la spermatogenèse a été observée chez les rats et les chiens. Ces résultats se sont produits à des taux d'exposition inférieurs aux taux d'exposition thérapeutique et étaient en grande partie réversibles dans les quatre semaines suivant l'arrêt de l'administration.

Le niraparib n'a pas montré d'effet mutagène dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames) mais était clastogène dans un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques chez les mammifères et dans un test *in vivo* du micronoyau réalisé sur de la moelle osseuse de rat. Cette clastogénicité est cohérente avec l'instabilité génomique résultant de la pharmacologie primaire du niraparib et indique un potentiel de génotoxicité chez l'Homme.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le niraparib.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le niraparib.

Acétate d'abiratérone
Dans les études de toxicité chez l'animal, une baisse significative du taux de testostérone circulante a été observée. En conséquence, une diminution de la masse des organes ainsi que des modifications

morphologiques et/ou histopathologiques des organes génitaux, des glandes surrénales, de l'hypophyse et des glandes mammaires ont été observées. Toutes ces modifications se sont révélées entièrement ou partiellement réversibles. Les modifications des organes génitaux et des organes sensibles aux androgènes sont conformes à la pharmacologie de l'acétate d'abiratérone. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutives après une période de récupération de quatre semaines.

Dans les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, l'acétate d'abiratérone a réduit la fertilité ; ceci était complètement réversible en 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratérone.

Dans une étude de toxicité chez le rat, l'acétate d'abiratérone a affecté la grossesse, incluant une diminution de la survie et du poids du fœtus. Des effets sur les organes génitaux externes ont été observés bien que l'acétate d'abiratérone n'ait pas été tératogène.

Dans ces études de fécondité et de toxicité réalisées chez le rat, tous les effets ont été rapportés à l'activité pharmacologique de l'acétate d'abiratérone.

Outre les modifications des organes génitaux observées lors de toutes les études de toxicité chez l'animal, les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2), l'acétate d'abiratérone n'était pas cancérogène. Dans une étude de cancérogénicité de 24 mois chez le rat, l'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles au niveau des testicules. Ce résultat est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone et spécifique au rat. L'acétate d'abiratérone n'était pas cancérogène chez la rate.

Évaluation du risque environnemental
Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'acétate d'abiratérone peut présenter un risque pour les compartiments des eaux de surface, des eaux souterraines et des sédiments (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Akeega 50 mg/500 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone
Hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laurylsulfate de sodium
Monocaprylocaprate de glycérol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)

Akeega 100 mg/500 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone
Hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laurylsulfate de sodium
Monocaprylocaprate de glycérol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte de 28 jours contient 56 comprimés pelliculés dans deux étuis en carton contenant chacun 28 comprimés pelliculés dans une plaquette thermoformée en PVdC/PE/PVC avec opercule en aluminium à perforer.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Etant donné son mécanisme d'action, ce médicament peut avoir un effet nocif sur le développement du fœtus. Ainsi, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent manipuler Akeega avec une protection, comme par exemple, des gants (voir rubrique 4.6).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2023
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments https://www.ema.europa.eu.