SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Akeega 50 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Akeega 100 mg/500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Akeega 50 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat niraparib-tosylaatmonohydraat, equivalent aan 50 mg niraparib en 500 mg abirateronacetaat equivalent aan 446 mg abirateron.

Akeega 100 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat niraparib-tosylaatmonohydraat, equivalent aan 100 mg niraparib en 500 mg abirateronacetaat equivalent aan 446 mg abirateron.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 241 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Akeega 50 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Geelachtig oranje tot geelachtig bruine, ovale, filmomhulde tabletten (22 mm x 11 mm), met opschrift 'N 50 A' op de ene kant en geen opschrift op de andere kant.

Akeega 100 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Oranje, ovale, filmomhulde tabletten (22 mm x 11 mm), met opschrift 'N 100 A' op de ene kant en geen opschrift op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Akeega is met prednison of prednisolon geïndiceerd:
- in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) en BRCA 1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch).
- voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Akeega plus prednison of prednisolon moet worden ingesteld en begeleid door gespecialiseerde artsen met ervaring in de medische behandeling van prostaatkanker.

Voor aanvang van de Akeega-therapie voor volwassen patiënten:
- met mHSPC moet een positieve BRCA-status worden vastgesteld met behulp van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 5.1).

- met mCRPC moet een positieve BRCA-status worden vastgesteld met behulp van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 5.1).

Dosering
De aanbevolen startdosering van Akeega is 200 mg/1.000 mg (twee tabletten van 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetaat), als eenmalige dagelijkse dosis op ongeveer hetzelfde tijdstip (zie 'Wijze van toediening' hieronder). De 50 mg/500 mg-tablet is beschikbaar voor dosisvermindering.

Bij patiënten die niet operatief zijn gecastreerd, moet medische castratie met een analoog van het gonadotropine-'releasing' hormoon (GnRH-analoog) tijdens de behandeling worden voortgezet.

Dosering van prednison of prednisolon
Akeega wordt gebruikt met 5 mg prednison of prednisolon per dag voor mHSPC. Akeega wordt gebruikt met 10 mg prednison of prednisolon per dag voor mCRPC.

Behandelduur
Patiënten moeten worden behandeld tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis
Indien een dosis van Akeega, prednison of prednisolon wordt gemist, moet deze zo spoedig mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen, waarbij de volgende dag het normale schema wordt voortgezet. Er mogen geen extra tabletten worden ingenomen om de gemiste dosis in te halen.

Dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen
Voor patiënten die niet-hematologische bijwerkingen van graad ≥ 3 ontwikkelen, moet de behandeling worden onderbroken en moet passende medische behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4). De behandeling met Akeega mag niet worden hervat totdat de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen tot graad 1 of tot baseline.

Hematologische bijwerkingen
Bij patiënten die een hematologische toxiciteit van ≥ graad 3 of een onverdraagbare hematologische toxiciteit ontwikkelen, moet de dosering met Akeega worden onderbroken in plaats van gestaakt en moet ondersteunende behandeling worden overwogen. Akeega moet definitief worden gestaakt als de hematologische toxiciteit niet binnen 28 dagen na de periode van dosisonderbreking tot een aanvaardbaar niveau is teruggekeerd.

De aanbevelingen voor dosisaanpassing bij trombocytopenie en neutropenie staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevelingen voor dosisaanpassing bij trombocytopenie en neutropenie

Graad 1	Geen verandering, overweeg wekelijkse controle
Graad 2	Ten minste wekelijkse controle en overweeg Akeega te onderbreken tot herstel tot graad 1 of *baseline*.[1] Hervat Akeega met aanbeveling van wekelijkse controle gedurende 28 dagen nadat de dosis is hervat.
Graad ≥ 3	Onderbreek Akeega en controleer ten minste wekelijks totdat de bloedplaatjes en neutrofielen zijn hersteld tot graad 1 of tot baseline.[1] Hervat dan Akeega of gebruik, indien gerechtvaardigd, **twee** tabletten van **lagere sterkte** (50 mg/500 mg). Wekelijkse controle van het bloedbeeld wordt aanbevolen gedurende 28 dagen na het hervatten van de dosis of na het beginnen met de dosis van **lagere sterkte** (twee 50 mg/500 mg-tabletten). Wanneer wordt begonnen met de dosis van **lagere sterkte**, zie 'Aanvullende monitoring' hieronder voor meer informatie over de leverfunctie.

Tweede keer ≥ graad 3	Onderbreek Akeega en controleer ten minste wekelijks tot de bloedplaatjes en/of neutrofielen zijn hersteld tot graad 1. De verdere behandeling moet worden hervat met **twee** tabletten **van lagere sterkte** (50 mg/500 mg). Wekelijkse controle wordt aanbevolen gedurende 28 dagen na hervatting van de behandeling met **Akeega in lagere sterkte**. Wanneer wordt begonnen met de dosis van **lagere sterkte** (twee 50 mg/500 mg-tabletten), zie 'Aanvullende monitoring' hieronder voor meer informatie over de leverfunctie. Indien de patiënt reeds een Akeega-tablet van **lagere sterkte (50 mg/500 mg)** gebruikte: overweeg de behandeling te stoppen.
Derde keer ≥ graad 3	Stop de behandeling definitief.

[1] Tijdens onderbreking van de behandeling met Akeega kunnen abirateronacetaat en prednison of prednisolon door de arts worden overwogen en gegeven om de dagelijkse dosis abirateronacetaat op peil te houden (zie de voorschriftinformatie voor abirateronacetaat).

Verdere dosering met Akeega mag alleen worden hervat wanneer de toxiciteit als gevolg van trombocytopenie en neutropenie is verbeterd tot graad 1 of teruggekeerd tot baseline. De behandeling kan worden hervat in een lagere sterkte van Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletten). Voor de meest voorkomende bijwerkingen, zie rubriek 4.8.

Bij anemie van graad ≥ 3 moet Akeega worden onderbroken en moet ondersteunende behandeling worden gegeven tot herstel tot graad ≤ 2. Op basis van klinisch oordeel moet dosisvermindering (twee tabletten van 50 mg/500 mg) worden overwogen indien de anemie aanhoudt. De aanbevelingen voor dosisaanpassing bij anemie staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevelingen voor dosisaanpassing bij anemie

Graad 1	Geen verandering, overweeg wekelijkse controle.
Graad 2	Ten minste wekelijkse controle gedurende 28 dagen, indien de anemie op baseline graad ≤ 1 was.
Graad ≥ 3	Onderbreek Akeega[1] en geef ondersteunende behandeling met ten minste wekelijkse controle tot herstel tot graad ≤ 2. Op basis van klinisch oordeel moet dosisvermindering (**twee tabletten van lagere sterkte [50 mg/500 mg])** worden overwogen indien de anemie aanhoudt. Zie 'Aanvullende monitoring' hieronder voor meer informatie over de leverfunctie wanneer wordt begonnen met de dosis van **lagere sterkte**.
Tweede keer ≥ graad 3	Onderbreek Akeega, geef ondersteunende behandeling en controleer ten minste wekelijks tot herstel tot graad ≤ 2. De verdere behandeling moet worden hervat met **twee tabletten van lagere sterkte (50 mg/500 mg)**. Wekelijkse controle wordt aanbevolen gedurende 28 dagen na hervatting van de behandeling met **Akeega in lagere sterkte**. Zie 'Aanvullende monitoring' hieronder voor meer informatie over de leverfunctie wanneer wordt begonnen met de dosis van **lagere sterkte**. Indien de patiënt reeds een **Akeega-tablet van lagere sterkte (50 mg/500 mg)** gebruikte: overweeg de behandeling te stoppen.
Derde keer ≥ graad 3	Overweeg stopzetting van de behandeling met Akeega op basis van klinisch oordeel.

[1] Tijdens de onderbreking van de behandeling met Akeega kunnen abirateronacetaat en prednison of prednisolon door de arts worden overwogen en gegeven om de dagelijkse dosis abirateronacetaat op peil te houden (zie de voorschriftinformatie voor abirateronacetaat).

Levertoxiciteit
Bij patiënten die levertoxiciteit van ≥ graad 3 ontwikkelen (stijging van alanine-aminotransferase [ALAT] of van aspartaataminotransferase [ASAT] tot boven vijfmaal de bovengrens van normaal [*upper limit of normal*, ULN]), moet de behandeling met Akeega worden onderbroken en moet de leverfunctie nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Hervatting van de behandeling kan alleen plaatsvinden nadat de leverfunctietests weer terug zijn op de uitgangswaarde van de patiënt en in een verlaagde dosis van één Akeega-tablet van normale sterkte (equivalent aan 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetaat). Bij patiënten bij wie de behandeling is hervat, moeten de serumtransaminasen gedurende drie maanden ten minste elke twee weken worden gecontroleerd en daarna maandelijks. Indien levertoxiciteit opnieuw optreedt bij de verlaagde dosis van 100 mg/500 mg per dag (1 tablet), moet de behandeling met Akeega worden gestaakt.

Als patiënten tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALAT of ASAT 20 maal de ULN), moet de behandeling met Akeega definitief worden stopgezet.

Stop Akeega definitief bij patiënten bij wie een gelijktijdige verhoging van ALAT groter dan 3 × ULN, en totaalbilirubine (TB) groter dan 2 × ULN optreedt in afwezigheid van biliaire obstructie of andere oorzaken die voor de gelijktijdige verhoging verantwoordelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen monitoring
Om te controleren op klinisch significante veranderingen in hematologische parameters, moeten volledige bloedtellingen worden verkregen voor het begin van de behandeling, wekelijks gedurende de eerste maand, iedere twee weken gedurende de volgende twee maanden, gevolgd door maandelijkse controle gedurende het eerste jaar en vervolgens elke twee maanden gedurende de rest van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De serumconcentraties van aminotransferasen en totaalbilirubine moeten worden gemeten voor het begin van de behandeling, elke twee weken gedurende de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar en vervolgens elke twee maanden gedurende de gehele behandeling. Wanneer gestart wordt met de dosering van lagere sterkte van Akeega (twee tabletten van 50 mg/500 mg) na dosisonderbreking, dient de leverfunctie elke twee weken te worden gemonitord gedurende zes weken vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan abirateron (zie rubriek 5.2), voordat normale monitoring wordt hervat. Het serumkalium moet het eerste jaar maandelijks worden gecontroleerd en vervolgens elke twee maanden gedurende de gehele behandeling (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk moet de eerste twee maanden wekelijks worden gecontroleerd, het eerste jaar maandelijks en vervolgens elke twee maanden gedurende de gehele behandeling.

Bij patiënten met reeds bestaande hypokaliëmie of degenen die hypokaliëmie ontwikkelen terwijl ze met Akeega worden behandeld, dient overwogen te worden de kaliumconcentratie bij de patiënt op ≥ 4,0 mM te houden.

<u>Bijzondere populaties</u>
Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Er is geen doseringsaanpassing nodig voor patiënten met reeds bestaande lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses Akeega bij toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B of C). Er kan geen doseringsaanpassing worden voorspeld. Het gebruik van Akeega

moet zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2). Akeega is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er is geen doseringsaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, hoewel bij matige nierinsufficiëntie nauwlettend moet worden gecontroleerd op veiligheidsvoorvallen vanwege de mogelijke verhoogde blootstelling aan niraparib. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Akeega bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen die hemodialyse ondergaan. Akeega mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico, en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op de nierfunctie en bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Akeega bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening
Akeega is voor oraal gebruik.
De tabletten moeten eenmaal daags tegelijk worden ingenomen. Akeega moet worden ingenomen op een lege maag, minimaal 1 uur voor of 2 uur na een maaltijd (zie rubriek 5.2). Voor een optimale absorptie moeten Akeega-tabletten in hun geheel worden doorgeslikt met water, men mag ze niet breken, pletten of erop kauwen.

Te nemen voorzorg voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel
Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, moeten handschoenen dragen bij het hanteren van de tabletten (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

Ernstige leverinsufficiëntie [Child-Pugh-klasse C (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2)].

Akeega plus prednison of prednisolon is gecontra-indiceerd in combinatie met een behandeling met Ra-223.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische bijwerkingen
Hematologische bijwerkingen (trombocytopenie, anemie en neutropenie) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Akeega (zie rubriek 4.2).

Om te controleren op klinisch significante veranderingen in hematologische parameters tijdens de behandeling, wordt onderzoek met volledige bloedtellingen aanbevolen: wekelijks gedurende de eerste maand, iedere twee weken gedurende de volgende twee maanden, gevolgd door maandelijkse controle gedurende het eerste jaar en vervolgens elke twee maanden gedurende de rest van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Op basis van individuele laboratoriumwaarden kan een wekelijkse controle gedurende de tweede maand gerechtvaardigd zijn.

Indien een patiënt ernstige aanhoudende hematologische toxiciteit ontwikkelt, waaronder pancytopenie, die niet binnen 28 dagen na onderbreking verdwijnt, moet Akeega worden gestaakt.

Vanwege het risico op trombocytopenie moeten andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het aantal trombocyten verlagen, met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die Akeega gebruiken (zie rubriek 4.8).

Wanneer gestart wordt met de dosering van lagere sterkte van Akeega (twee tabletten van 50 mg/500 mg) na dosisonderbreking vanwege hematologische bijwerkingen, dient de leverfunctie elke twee weken te worden gemonitord gedurende zes weken vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan abirateron (zie rubriek 5.2), voordat normale monitoring wordt hervat (zie rubriek 4.2).

Hypertensie
Akeega kan hypertensie veroorzaken, en reeds bestaande hypertensie moet voldoende onder controle zijn voordat de behandeling met Akeega wordt gestart. Tijdens behandeling met Akeega moet de bloeddruk gedurende twee maanden ten minste wekelijks worden gecontroleerd, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar en daarna elke twee maanden.

Hypokaliëmie, vochtretentie en cardiovasculaire bijwerkingen door een overmaat aan mineralocorticoïden
Akeega kan hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken (zie rubriek 4.8) als gevolg van een verhoogde concentratie mineralocorticoïden door remming van CYP17 (zie rubriek 5.1). Gelijktijdige toediening van een corticosteroïde onderdrukt de stimulatie door adrenocorticotroop hormoon (ACTH), met als gevolg een lagere incidentie en ernst van deze bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie onderliggende medische aandoeningen kunnen verergeren door hypokaliëmie (bijv. patiënten die hartglycosiden gebruiken) of vochtretentie (bijv. patiënten met hartfalen, ernstige of instabiele angina pectoris, recent myocardinfarct of ventriculaire aritmie en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie). QT-verlenging is waargenomen bij patiënten met hypokaliëmie in verband met de behandeling met Akeega. Hypokaliëmie en vochtretentie moeten worden gecorrigeerd en gecontroleerd.

Alvorens patiënten met een aanzienlijk risico op congestief hartfalen (bijv. een voorgeschiedenis van hartfalen of cardiale voorvallen zoals ischemische hartziekte) te behandelen, moet het hartfalen worden behandeld en de hartfunctie worden geoptimaliseerd. Vochtretentie (gewichtstoename, perifeer oedeem) en andere klachten en verschijnselen van congestief hartfalen moeten gedurende drie maanden elke twee weken worden gecontroleerd, daarna maandelijks en afwijkingen moeten worden gecorrigeerd. Akeega dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

Bij patiënten die Akeega krijgen moet de behandeling van cardiale risicofactoren (waaronder hypertensie, dyslipidemie en diabetes) worden geoptimaliseerd en deze patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van hartaandoeningen.

Abirateronacetaat, een bestanddeel van Akeega, verhoogt de mineralocorticoïdspiegels en houdt een risico in op cardiovasculaire voorvallen. Overmaat aan mineralocorticoïden kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken. Eerdere blootstelling aan ADT en een gevorderde leeftijd zijn bijkomende risico's voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De AMPLITUDE-studie en de MAGNITUDE-studie sloten patiënten uit met klinisch significante hartaandoeningen zoals gebleken uit myocardinfarct, arteriële en veneuze trombotische voorvallen in de afgelopen 6 maanden, ernstige of instabiele angina, of hartfalen NYHA-klasse II tot IV of een hartejectiefractiemeting van < 50%. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen moeten klinisch worden geoptimaliseerd en de symptomen moeten adequaat worden behandeld. Bij een klinisch significante afname van de hartfunctie moet stopzetting van Akeega worden overwogen.

Infecties
In zowel de AMPLITUDE-studie als de MAGNITUDE-studie kwamen ernstige infecties waaronder COVID-19-infecties met dodelijke afloop vaker voor bij patiënten behandeld met Akeega. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van infectie. Ernstige infecties kunnen voorkomen zonder de aanwezigheid van neutropenie en/of leukopenie.

Longembolie
In zowel de AMPLITUDE-studie als de MAGNITUDE-studie werden gevallen van longembolie vaker gemeld bij patiënten die met Akeega werden behandeld dan bij patiënten in de controlegroep. Patiënten met een voorgeschiedenis van longembolie of veneuze trombose kunnen een hoger risico hebben op een volgend optreden ervan. Patiënten dienen te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van longembolie. Als zich klinische kenmerken van longembolie voordoen, moeten de patiënten onmiddellijk worden geëvalueerd, gevolgd door een passende behandeling.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)
PRES is een zeldzame, reversibele neurologische aandoening die zich kan presenteren met snel evoluerende symptomen zoals insulten, hoofdpijn, veranderde mentale status, visusstoornissen of corticale blindheid, met of zonder geassocieerde hypertensie. De diagnose PRES moet worden bevestigd met beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur met magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI).

Er zijn meldingen van PRES bij patiënten die 300 mg niraparib (een bestanddeel van Akeega) kregen als monotherapie bij eierstokkanker. In zowel de AMPLITUDE-studie als de MAGNITUDE-studie werden bij prostaatkankerpatiënten die met 200 mg niraparib werden behandeld geen gevallen van PRES gemeld.

In geval van PRES moet de behandeling met Akeega definitief worden gestaakt en moet een passende medische behandeling worden ingesteld.

Levertoxiciteit en leverinsufficiëntie
Levertoxiciteit is opgemerkt als een belangrijk vastgesteld risico van abirateronacetaat, een bestanddeel van Akeega. Het mechanisme voor levertoxiciteit van abirateronacetaat wordt niet volledig begrepen. Patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie (NCI-classificatie) en patiënten met Child-Turcotte-Pugh-klasse B en C werden uitgesloten van combinatiestudies met Akeega.

In alle klinische studies met Akeega was het risico op levertoxiciteit beperkt doordat patiënten met hepatitis of significante afwijkingen van leverfunctietests op baseline (serumwaarden TB $> 1{,}5 \times$ ULN of direct bilirubine $> 1 \times$ ULN en ASAT of ALAT $> 3 \times$ ULN) waren uitgesloten.

Hoewel ze niet frequent voorkwamen, zijn in klinische studies aanzienlijke verhogingen van de leverenzymen opgetreden die hebben geleid tot onderbreking of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8). De serumconcentraties van aminotransferasen en totaalbilirubine moeten worden gemeten voor het starten van de behandeling, elke twee weken gedurende de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar en vervolgens elke twee maanden voor de duur van de behandeling. Wanneer gestart wordt met de dosering van lagere sterkte van Akeega (twee tabletten van 50 mg/500 mg) na dosisonderbreking, dient de leverfunctie elke twee weken te worden gemonitord gedurende zes weken vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan abirateron (zie rubriek 5.2), voordat normale monitoring wordt hervat. Indien zich klinische klachten en verschijnselen ontwikkelen die wijzen op levertoxiciteit, moeten serumtransaminasen onmiddellijk worden bepaald. De ontwikkeling van verhoogde aminotransferaseconcentraties bij patiënten die met Akeega worden behandeld, moet onmiddellijk worden aangepakt met onderbreking van de behandeling. Als ALAT of ASAT op enig moment hoger wordt dan 5 maal de ULN, moet de behandeling met Akeega worden onderbroken en moet de leverfunctie nauwgezet worden gecontroleerd. De behandeling mag alleen worden hervat nadat de leverfunctietestwaarden weer zijn gedaald tot de baseline-waarden van de patiënt en alleen met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.2).

De behandeling moet permanent worden gestaakt bij patiënten met verhogingen van ALAT of ASAT $> 20 \times$ ULN. De behandeling moet definitief worden gestaakt bij patiënten bij wie een gelijktijdige verhoging van ALAT $> 3 \times$ ULN en TB $> 2 \times$ ULN optreedt in afwezigheid van biliaire obstructie of andere oorzaken die voor de gelijktijdige verhoging verantwoordelijk zijn.

Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit (ALAT of ASAT 20 maal de ULN) ontwikkelen, dient de behandeling met Akeega definitief te worden gestaakt.

Patiënten met actieve of symptomatische virale hepatitis werden van klinische studies uitgesloten; derhalve zijn er geen gegevens die het gebruik van Akeega in deze populatie ondersteunen.

Er is aangetoond dat matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B of ASAT en/of TB > 1,5 x – 3 x ULN) de systemische blootstelling aan abirateron en niraparib verhoogt (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses Akeega bij toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Het gebruik van Akeega moet zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.2 en 5.2). Akeega mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Hypoglykemie
Er zijn gevallen van hypoglykemie gemeld wanneer abirateronacetaat (een bestanddeel van Akeega) met prednison of prednisolon werd toegediend aan patiënten met reeds bestaande diabetes die pioglitazon of repaglinide (gemetaboliseerd door CYP2C8) kregen (zie rubriek 4.5). Daarom dient de bloedsuiker te worden gemonitord bij patiënten met diabetes.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML)
MDS/AML, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in studies naar ovariumcarcinoom bij patiënten die 300 mg niraparib (een bestanddeel van Akeega) kregen.

In zowel de AMPLITUDE-studie als de MAGNITUDE-studie zijn MDS/AML, waaronder gevallen met fatale afloop, gemeld bij patiënten met prostaatkanker die werden behandeld met 200 mg niraparib en 1.000 mg abirateronacetaat plus prednison of prednisolon.

Bij een vermoeden van MDS/AML of langdurige hematologische toxiciteit die niet is verdwenen door onderbreking van de behandeling of verlaging van de dosis, moet de patiënt voor verder onderzoek worden verwezen naar een hematoloog. Indien MDS/AML wordt bevestigd, moet de behandeling met Akeega definitief worden gestaakt en moet de patiënt op passende wijze worden behandeld.

Onderbreking van corticosteroïden en behandeling van stresssituaties
Voorzichtigheid is geboden en controle op adrenocorticale insufficiëntie moet plaatsvinden als patiënten van prednison of prednisolon worden afgehaald. Als Akeega wordt voortgezet nadat de corticosteroïden zijn gestaakt, moeten patiënten worden gecontroleerd op symptomen van overmaat aan mineralocorticoïden (zie de bovenstaande informatie).

Bij patiënten die prednison of prednisolon gebruiken en aan ongewone stress worden blootgesteld, kan een verhoogde dosis corticosteroïden aangewezen zijn vóór, tijdens en na de stresssituatie.

Botdichtheid
Bij mannen met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker kan verlaagde botdichtheid voorkomen. Gebruik van abirateronacetaat (een bestanddeel van Akeega) in combinatie met een glucocorticoïd kan dit effect vergroten.

Toename van fracturen en mortaliteit in combinatie met Radium (Ra)-223-dichloride
Behandeling met Akeega plus prednison of prednisolon in combinatie met behandeling met Ra-223 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege een verhoogd risico op fracturen en een trend tot verhoogde mortaliteit onder asymptomatische of licht symptomatische prostaatkankerpatiënten, zoals waargenomen in klinische studies met abirateronacetaat, een bestanddeel van Akeega.

Het wordt aanbevolen een opvolgbehandeling met Ra-223 niet eerder te starten dan vijf dagen na de laatste toediening van Akeega in combinatie met prednison of prednisolon.

Hyperglykemie
Het gebruik van glucocorticoïden kan hyperglykemie verergeren; daarom moet de bloedsuikerspiegel bij patiënten met diabetes regelmatig worden gemeten.

Effecten op skeletspieren
Er zijn geen gevallen van myopathie en rabdomyolyse waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Akeega. In studies naar monotherapie met abirateronacetaat (een bestanddeel van Akeega) ontwikkelden de meeste gevallen zich binnen de eerste zes behandelmaanden en herstelden na stoppen van abirateronacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij geassocieerd zijn met myopathie/rabdomyolyse.

Interacties met andere geneesmiddelen
Sterke inductoren van CYP3A4 dienen tijdens de behandeling vermeden te worden vanwege het risico op verminderde blootstelling aan abirateron, tenzij er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.5).

Lactose en natrium
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties
Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Akeega. Interacties die in studies met individuele componenten van Akeega (niraparib of abirateronacetaat) zijn vastgesteld, bepalen de interacties die met Akeega kunnen optreden.

Effecten van andere geneesmiddelen op niraparib of abirateronacetaat
CYP3A4-inductoren en -remmers
Abirateron is een CYP3A4-substraat. In een klinische studie bij gezonde proefpersonen, voorbehandeld met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine, 600 mg per dag gedurende zes dagen, gevolgd door een enkele dosis van 1.000 mg abirateronacetaat, was de gemiddelde plasma-AUC_{∞} van abirateron verminderd met 55%. Sterke inductoren van CYP3A4 (bijv. fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) dienen tijdens de behandeling met Akeega te worden vermeden, tenzij er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.4).

In een afzonderlijke klinische studie bij gezonde proefpersonen had de gelijktijdige toediening van ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van abirateron.

Effecten van niraparib of abirateronacetaat op andere geneesmiddelen
CYP2D6-substraten
Abirateron is een remmer van CYP2D6. In een klinische studie om de effecten te bepalen van abirateronacetaat plus prednison (AAP) op een enkele dosis van het CYP2D6-substraat dextromethorfan, werd de systemische blootstelling (AUC) van dextromethorfan met ongeveer een factor 2,9 verhoogd. De AUC_{24} voor dextrorfan, de actieve metaboliet van dextromethorfan, steeg met ongeveer 33%. Bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 moet een dosisverlaging worden overwogen. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 zijn metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidon, propafenon, flecaïnide, codeïne, oxycodon en tramadol.

CYP2C8-substraten
Abirateron is een remmer van CYP2C8. In een klinische studie bij gezonde proefpersonen was de AUC van pioglitazon, een CYP2C8-substraat, met 46% verhoogd en de AUC's van M-III en M-IV – de actieve metabolieten van pioglitazon – waren beide met 10% afgenomen als pioglitazon tegelijk met een eenmalige dosis van 1.000 mg abirateronacetaat werd gegeven. Patiënten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van toxiciteit die verband houden met een CYP2C8-substraat met een nauwe therapeutische index indien dit gelijktijdig wordt gebruikt met Akeega vanwege het bestanddeel abirateronacetaat. Voorbeelden van geneesmiddelen die door CYP2C8 worden gemetaboliseerd zijn onder andere pioglitazon en repaglinide (zie rubriek 4.4).

Farmacodynamische interacties
Akeega is niet onderzocht met vaccins of immunosuppressiva.

De gegevens over niraparib in combinatie met cytotoxische geneesmiddelen zijn beperkt. Voorzichtigheid is geboden wanneer Akeega wordt gebruikt in combinatie met levende of levende verzwakte vaccins, immunosuppressiva of andere cytotoxische geneesmiddelen.

Gebruik met producten waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen
Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, wordt geadviseerd voorzichtig te zijn als Akeega gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA- (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III- (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiaritmica, methadon, moxifloxacine, antipsychotica, etc.

Gebruik met spironolacton
Spironolacton bindt aan de androgeenreceptor en verhoogt mogelijk de concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA). Gebruik met Akeega wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen
Het is niet bekend of bestanddelen van Akeega of de metabolieten ervan aanwezig zijn in het sperma.

Tijdens de behandeling en gedurende vier maanden na de laatste dosis Akeega:
- moet een condoom worden gebruikt als de patiënt seksueel contact heeft met een zwangere vrouw;
- moet een condoom worden gebruikt naast een andere effectieve anticonceptiemethode als de patiënt seksueel contact heeft met een vrouw die zwanger zou kunnen worden.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap
Akeega mag niet bij vrouwen worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Akeega bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme van beide bestanddelen en de bevindingen in dieronderzoek met abirateronacetaat kan Akeega schadelijk zijn voor de foetus. Met niraparib zijn geen ontwikkelings- en reproductietoxicologische onderzoeken bij dieren uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Akeega mag niet bij vrouwen worden gebruikt.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid met Akeega. In dieronderzoek met niraparib of abirateronacetaat werd de mannelijke vruchtbaarheid verminderd, maar deze effecten waren reversibel na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Akeega heeft matige invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die Akeega gebruiken, kunnen last krijgen van asthenie, vermoeidheid, duizeligheid of concentratieproblemen. Patiënten moeten voorzichtig zijn met autorijden of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het algehele veiligheidsprofiel van Akeega is gebaseerd op gepoolde gegevens van twee klinische fase 3-studies met 559 patiënten (AMPLITUDE [n = 347] en MAGNITUDE cohort 1 (n = 212)]. De meest voorkomende bijwerkingen van alle graden in > 10% in de niraparib plus AAP-arm, waren anemie (51,9%), hypertensie (40,1%), vermoeidheid (39,7%), skeletspierstelselpijn (35,8%), constipatie (34,7%), nausea (28,6%), hypokaliëmie (22,0%), trombocytopenie (20,9%), neutropenie (19,7%), oedeem (18,1%), luchtweginfecties (17,7%), dyspneu (16,6%), braken (15,7%), verminderde eetlust (15,0%), leukopenie (14,5%), opvlieger (14,1%), duizeligheid (14,0%), gewicht verlaagd (14,0%), buikpijn (13,4%), hyperglykemie (13,4%), insomnia (13,1%), diarree (12,3%), lymfopenie (12,2%), hoofdpijn (12,0%), bloed creatinine verhoogd (11,8%), urineweginfectie (11,8%) en hoesten (10,4%). De meest waargenomen bijwerkingen van graad 3-4 waren anemie (29,7%), hypertensie (22,7%), hypokaliëmie (9,3%), neutropenie (8,4%), trombocytopenie (7,5%) en lymfopenie (5,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	luchtweginfecties[1], urineweginfectie[2]
	vaak	pneumonie, maag-darmstelselinfectie[3], sepsis[4]
	soms	huidinfectie[5], conjunctivitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	soms	myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zeer vaak	anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
	niet bekend	pancytopenie[6]
Immuunsysteemaandoeningen	soms	overgevoeligheid[7]
Endocriene aandoeningen	niet bekend	bijnierinsufficiëntie[8]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verminderde eetlust, hypokaliëmie, hyperglykemie
	vaak	lipidenmetabolismestoornissen[9]
Psychische stoornissen	zeer vaak	insomnia
	vaak	depressie, angst, verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	duizeligheid, hoofdpijn
	vaak	lethargie, cognitieve aandoening, dysgeusie[10]
	niet bekend	posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)[6]
Hartaandoeningen	vaak	hartfalen[11], aritmie[12], angina pectoris[13], tachycardie[14], hartkloppingen
	soms	myocardinfarct[15]
Bloedvataandoeningen	zeer vaak	hypertensie[16], opvlieger
	niet bekend	hypertensieve crisis[6]

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer vaak	dyspneu[17], hoesten
	vaak	longembolie, bloedneus
	soms	pneumonitis
	niet bekend	allergische alveolitis[8]
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	constipatie, nausea, braken, buikpijn[18], diarree
	vaak	gastritis, abdominale distensie, dyspepsie, stomatitis, droge mond
Lever- en galaandoeningen	vaak	hyperbilirubinemie
	soms	leverfalen, hepatitis[19]
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	huiduitslag[20], pruritus, fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierstelselpijn[21]
	niet bekend	rabdomyolyse[8], myopathie[8]
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	hematurie, acuut nierletsel
	soms	urethrale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	vermoeidheid[22], oedeem[23]
	vaak	niet-cardiale pijn op de borst
	soms	borstkaspijn, slijmvliesontsteking
Onderzoeken	zeer vaak	gewicht verlaagd, bloed creatinine verhoogd
	vaak	bloed alkalische fosfatase verhoogd, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd
	soms	QT-verlenging op elektrocardiogram, gammaglutamyltransferase verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	breuken[24]

[1] Omvat bovenste-luchtweginfectie, onderste-luchtweginfectie, laryngitis, rhinitis, bronchitis, nasofaryngitis, luchtweginfectie viraal, laryngofaryngitis, virale bovensteluchtweginfectie

[2] Omvat cystitis

[3] Omvat gastro-enteritis, gastro-enteritis viraal, oesofagitis door schimmels, slokdarmcandidiasis, orofaryngeale candidiasis

[4] Omvat urosepsis

[5] Omvat streptokokkeninfectie

[6] Niet waargenomen met Akeega. Gerapporteerd met niraparib als monotherapie

[7] Overgevoeligheid zonder anafylaxie werd waargenomen in AMPLITUDE. Anafylactische reacties werden niet gemeld in klinische studies met Akeega, maar werden na het in de handel brengen gemeld met niraparib als monotherapie

[8] Niet waargenomen met Akeega. Gemeld na het in de handel brengen met abirateron als monotherapie

[9] Omvat hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, dyslipidemie

[10] Omvat smaakstoornis

[11] Omvat hartfalen acuut, congestief hartfalen, cor pulmonale, linkerventrikeldisfunctie

[12] Omvat atriale fibrillatie, extrasystoles, supraventriculaire extrasystole, ventriculaire extrasystole, sinusaritmie

[13] Omvat kransslagaderaandoening, acuut coronair syndroom

[14] Omvat sinustachycardie, atriumtachycardie

[15] Omvat myocardischemie

[16] Omvat systolische hypertensie

[17] Omvat inspanningskortademigheid

[18] Omvat bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik

[19] Omvat leverfunctie afwijkend, hepatitis acuut, fulminante hepatitis, hepatische cytolyse, hepatotoxiciteit

[20] Omvat erytheem, dermatitis, rash maculo-papulair, rash pruritus

[21] Omvat artralgie, rugpijn, myalgie, skeletspierongemak

[22] Omvat asthenie

[23] Omvat oedeem perifeer, zwelling, gezichtsoedeem, perifere zwelling, zwelling aangezicht

[24] Omvat osteoporose, ribfractuur, femurhalsfractuur, femurfractuur, enkelfractuur, opperarmbeenbreuk, kuitbeenbreuk, onderste ledemaatbreuk, borstbeenbreuk, stressfractuur, bovenste ledemaatbreuk, heupkombreuk, spaakbeenbreuk, borstwervelbreuk, scheenbeenbreuk

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen
De hieronder beschreven specifieke bijwerkingen zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van twee klinische fase 3-studies met 559 patiënten (AMPLITUDE [n = 347] en MAGNITUDE cohort 1 (n = 212)].

Hematologische toxiciteit
Hematologische toxiciteiten (anemie, trombocytopenie en neutropenie) met inbegrip van laboratoriumuitslagen zijn de meest voorkomende bijwerkingen die aan niraparib (een bestanddeel van Akeega) kunnen worden toegeschreven. Deze toxiciteiten traden in het algemeen op binnen de eerste drie maanden van de behandeling, waarbij de incidentie na verloop van tijd afnam.

In de MAGNITUDE-studie en de AMPLITUDE-studie waren de volgende hematologische parameters inclusiecriteria: absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1.500 cellen/µl; bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/µl en hemoglobine ≥ 9 g/dl. Hematologische bijwerkingen werden behandeld met laboratoriumcontrole en dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Anemie
Anemie was de meest voorkomende bijwerking (51,9%) en het meest waargenomen voorval van graad 3-4 (29,7%). De anemie trad vroeg in de loop van de therapie op (mediane tijd tot aanvang 64,5 dagen). Bij 26,1% van de patiënten vond een onderbreking van de behandeling plaats en bij 13,6% een dosisverlaging. Anemie werd bij 25,9% van de patiënten behandeld met ten minste één transfusie met rode bloedcellen. Staken van de medicatie vond plaats bij 2,5% van de patiënten.

Trombocytopenie
Trombocytopenie werd gemeld bij 20,9% van de behandelde patiënten, waarvan trombocytopenie van graad 3-4 optrad bij 7,5% van de patiënten. De mediane tijd tussen de eerste dosis en het eerste begin was 56 dagen. Trombocytopenie werd behandeld met dosisaanpassing (onderbreking bij 9,5% en verlaging bij 1,6%) en bloedplaatjestransfusie (2,1%) waar nodig (zie rubriek 4.2). Staken van de medicatie vond plaats bij 0,5% van de patiënten. Trombocytopenie en niet-levensbedreigende bloedingen traden op bij 2,3% van de patiënten.

Neutropenie
Neutropenie werd gemeld bij 19,7% van de patiënten, waarvan neutropenie van graad 3-4 gemeld bij 8,4% van de patiënten. De mediane tijd tussen de eerste dosis en de eerste melding van neutropenie was 58 dagen. Neutropenie leidde bij 8,9% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en bij 1,3% tot verlaging van de dosis. Stopzetting vond plaats bij 0,4% van de patiënten. Neutropenie en infectie werden gemeld bij 2,5% van de patiënten.

Hypertensie
Hypertensie is een bijwerking voor beide componenten van Akeega. Patiënten met hypertensie die niet onder controle was (persisterende systolische bloeddruk [BP] ≥ 160 mmHg of diastolische BP ≥ 100 mmHg) werden van alle combinatiestudies uitgesloten.

Hypertensie werd gemeld bij 40,6% van de patiënten, waarvan 22,9% graad ≥ 3 was. De mediane tijd tot het optreden van hypertensie was 70 dagen. Hypertensie werd behandeld met aanvullende geneesmiddelen.

De bloeddruk van patiënten moet onder controle zijn voordat zij met Akeega beginnen en de bloeddruk moet tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Cardiale voorvallen
De incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (*treatment-emergent adverse events*, TEAE's) van hartstoornissen (alle gradaties) waren vergelijkbaar in de arm met niraparib plus AAP en in de arm met placebo plus AAP, behalve wat betreft de categorie aritmie, waarin bijwerkingen werden waargenomen bij 17,2% van de patiënten in de arm met niraparib plus AAP en bij 7,9% van de patiënten in de arm met placebo plus AAP (zie rubriek 4.4). De hogere frequentie van aritmieën was grotendeels te wijten aan laaggradige voorvallen van hartkloppingen, tachycardieën en

atriale aritmieën. De mediane tijd tot het optreden van de aritmieën was 150,5 dagen in de arm met niraparib plus AAP en 233,5 dagen in de arm met placebo plus AAP. Gebeurtenissen van aritmie verdwenen bij 70,8% van de patiënten in de arm met niraparib plus AAP en bij 72,7% van de patiënten in de arm met placebo plus AAP.

De incidentie van hartfalen (gegroepeerde term) was 4,7% in de arm met niraparib plus AAP en 1,8% in de arm met placebo plus AAP. De mediane tijd tot het optreden van hartfalen was 359,5 dagen in de arm met niraparib plus AAP en 165,5 dagen in de arm met placebo plus AAP. In de arm met niraparib plus AAP verdwenen voorvallen van hartfalen bij 42,3% van de patiënten en in de arm met placebo plus AAP bij 40%.

De incidentie van ischemische hartziekte (gegroepeerde term) was 5,4% in de arm met niraparib plus AAP en 5,0% in de arm met placebo plus AAP. Ischemische hartziekte omvatte angina pectoris, kransslagaderaandoening of stenose, myocardinfarct, laboratoriumafwijkingen (zoals troponine verhoogd) en veranderingen in het elektrocardiogram die overeenstemmen met ischemische hartziekte. De mediane tijd tot het optreden van ischemische hartziekte was 237,5 dagen in de arm met niraparib plus AAP en 322,5 dagen in de arm met placebo plus AAP. Voorvallen van ischemische hartziekte verdwenen bij 73,3% van de patiënten in de arm met niraparib plus AAP en bij 67,9% van de patiënten in de arm met placebo plus AAP.

Levertoxiciteit
De totale incidentie van levertoxiciteit was vergelijkbaar voor de armen niraparib plus AAP (13,6%) en placebo plus AAP (17,5%) (zie rubriek 4.2 en 4.4). De meeste van deze voorvallen waren lichte aminotransferaseverhogingen. Voorvallen van graad 3 traden op bij 2,0% van de patiënten in de arm met niraparib plus AAP en er was één (0,2%) patiënt met een voorval van graad 4 en één (0,2%) patiënt met een voorval van graad 5. De incidentie van ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*, SAE's) was 0,7%. De mediane tijd tot het optreden van levertoxiciteit was 43 dagen. Levertoxiciteit werd behandeld met dosisonderbrekingen bij 2,0% en met dosisverlaging bij 0,7% van de patiënten. Stopzetting vond plaats bij 0,5% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling bij een overdosis Akeega. In het geval van een overdosis moeten artsen algemene ondersteunende maatregelen nemen en patiënten symptomatisch behandelen, waaronder controle op aritmieën, hypokaliëmie en klachten en verschijnselen van vochtretentie. Ook de leverfunctie moet worden bepaald.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica, overige oncolytica, ATC code: L01XK52

Werkingsmechanisme
Akeega is een combinatie van niraparib, een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP), en abirateronacetaat (een prodrug van abirateron), een CYP17-remmer die twee oncogene afhankelijkheden aanpakt bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker en mutaties in het HRR-gen.

Niraparib
Niraparib is een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymen, PARP-1 en PARP-2, die een rol spelen bij DNA-herstel. In *in-vitro*-studies is aangetoond dat de door niraparib geïnduceerde cytotoxiciteit mogelijk te maken heeft met remming van de enzymatische activiteit van PARP en verhoogde vorming van PARP-DNA-complexen, hetgeen resulteert in DNA-schade, apoptose en celdood.

Abirateronacetaat
Abirateronacetaat wordt *in vivo* omgezet in abirateron, een remmer van de biosynthese van androgenen. Specifiek remt abirateron selectief het enzym 17α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dit enzym komt tot expressie in weefsels van de testes, bijnieren en prostaattumoren en is daar nodig voor de biosynthese van androgenen. CYP17 katalyseert de omzetting van pregnenolon en progesteron in precursors van testosteron, namelijk DHEA en androsteendion, door 17α-hydroxylering en verbreking van de C17,20-binding. Remming van CYP17 leidt ook tot een verhoogde productie van mineralocorticoïden door de bijnieren (zie rubriek 4.4).

Een androgeengevoelig prostaatcarcinoom reageert op een behandeling die de androgeenconcentraties verlaagt. Androgeendeprivatietherapieën, zoals behandeling met analogen van luteïniserend hormoon-'releasing' hormoon (LHRH-analogen) of orchidectomie, verlagen de androgeenproductie in de testes, maar hebben geen invloed op de androgeenproductie door de bijnieren of in de tumor. Behandeling met abirateronacetaat verlaagt het serumtestosteron tot ondetecteerbaar niveau (met commerciële bepalingsmethoden) als het samen wordt gegeven met LHRH-analogen (of orchidectomie).

Farmacodynamische effecten
Abirateronacetaat
Abirateron verlaagt het testosteron en andere androgenen in het serum tot niveaus lager dan die welke worden bereikt bij gebruik van LHRH-analogen alleen of door middel van orchidectomie. Dit vloeit voort uit de selectieve remming van het CYP17-enzym, dat nodig is voor de biosynthese van androgenen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Akeega werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde, klinische multicentrische fase 3-studies: bij patiënten met mHSPC: AMPLITUDE (studie 67652000PCR3002), en bij patiënten met mCRPC: MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

Behandeling van patiënten met mHSPC met BRCA 1/2-mutaties
AMPLITUDE is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multinationale fase 3-studie waarin de behandeling met de combinatie van niraparib (200 mg) en abirateronacetaat (1.000 mg) plus prednison (5 mg) per dag werd geëvalueerd ten opzichte van standaardzorg met AAP bij 696 patiënten met mHSPC en bepaalde veranderingen in het HRR-gen. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) voor het dagelijks oraal ontvangen van niraparib plus AAP (N = 348) of placebo plus AAP (N = 348). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van HRR-genverandering (BRCA2 versus CDK12 versus alle andere pathogene alteraties), eerdere behandeling met docetaxel

voor mHSPC (ja of nee) en het volume van de ziekte bij screening (hoog versus laag). De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of overlijden.

Patiënten met mHSPC en bepaalde alteraties in het HRR-gen konden eerder ≤ 6 cycli docetaxel, ≤ 45 dagen voorafgaand AAP, ≤ 6 maanden ADT en maximaal 2 weken ketoconazol hebben gekregen. Patiënten kunnen mogelijk ook 1 bestralingskuur en 1 chirurgische ingreep hebben ondergaan voor symptomatische controle van prostaatkanker. Patiënten met kleincellig of neuro-endocrien carcinoom van de prostaat werden uitgesloten van de studie. Plasma-, bloed- en/of tumorweefselmonsters van alle patiënten werden getest met gevalideerde *next generation sequencing*-tests om de kiembaan en/of somatische HRR-genmutatiestatus te bepalen. Er werden 696 patiënten met ten minste een van de volgende mutaties opgenomen (348 kregen Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Er werden 387 proefpersonen in de studie opgenomen met een BRCA1/2-mutatie (191 kregen Akeega). Er werden nog eens 309 patiënten met een niet-BRCA1/2-mutatie (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) in de studie opgenomen (157 kregen Akeega). De *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS)-score was bij aanvang van de studie 0 bij 68,0% van de patiënten, 1 bij 31,0% van de patiënten en 2 bij 1,0% van de patiënten. De meerderheid van de patiënten onderging androgeendeprivatie met een GnRH-analoog (95,3%) en bij 6,5% van de patiënten werd chirurgische castratie met bilaterale orchidectomie gemeld. Patiënten die geen orchidectomie hadden ondergaan, gingen met ADT met een GnRH-analoog door als achtergrondbehandeling.

Het primaire eindpunt, radiografische progressievrije overleving (rPFS), werd gedefinieerd als het tijdsinterval tussen de datum van randomisatie en de datum van de door de onderzoeker beoordeelde eerste radiografische progressie, of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Radiografische progressie werd bepaald als het eerste optreden van progressie door middel van een botscan (volgens de *Prostate Cancer Working Group-3*-criteria) of laesies van het zachte weefsel door middel van CT of MRI (volgens de RECIST 1.1-criteria). De tijd tot symptomatische progressie (TSP) werd gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot het moment van symptomatische progressie, waaronder het gebruik van externe bestraling voor symptomen aan het skelet of het bekken, aan kanker gerelateerde morbide voorvallen, het starten van een nieuwe systemische antikankertherapie en andere aan kanker gerelateerde procedures. De eindpunten werden formeel getest in de volgorde van rPFS, TSP en algehele overleving (*overall survival*, OS), en deze werden gecontroleerd op multipliciteit.

De demografische gegevens en baseline-kenmerken van de patiënten waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen in AMPLITUDE. Over het geheel was de mediane leeftijd bij baseline 67 jaar (bereik 41-92) en was 20,9% van de patiënten ≥ 75 jaar oud. In de studiepopulatie was 69,5% blank, 23,8% Aziatisch en 3,6% zwart of Afro-Amerikaans. Bij 12% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse etniciteit gemeld. Op het moment van diagnose was de mediane PSA 107,00 µg/l (bereik 0,1-15.900,0) en hadden de meeste (82,2%) patiënten een Gleason-score ≥ 8. Bij aanvang van de studie had 98,2% botmetastasen, 40,8% had alleen botmetastasen (zonder andere plaatsen waar de ziekte was gemetastaseerd), 16,5% had viscerale metastasen (metastasen in organen zoals lever, longen of bijnier) en 49,6% had lymfekliermetastasen. De meerderheid van de patiënten had hoog-volume-ziekte (79,1%) en 20,9% had laag-volume-ziekte. Bij 16,0% van de patiënten werd een eerdere behandeling met docetaxel gemeld. Botsparende middelen (bisfosfonaten of denosumab) werden gebruikt voor de behandeling van 24,1% van de patiënten in de arm met niraparib plus AAP en 23,0% van de patiënten in de arm met placebo plus AAP.

In de BRCA-populatie werd een statistisch significante verbetering in de door de onderzoeker beoordeelde rPFS waargenomen voor patiënten behandeld met niraparib plus AAP, in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo plus AAP. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten in de BRCA-populatie worden weergegeven in tabel 4. De Kaplan-Meier-curves van de door de onderzoeker beoordeelde rPFS en OS in de BRCA-populatie worden weergegeven in respectievelijk figuur 1 en 2.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van de BRCA-populatie van de AMPLITUDE-studie

Eindpunten	Akeega+P[1] (N = 191)	Placebo+AAP[1] (N = 196)
Radiografische progressievrije overleving[2]		
Gebeurtenissen	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Mediane (95%-BI) tijd tot voorval (maanden)	NS (41,20; NS)	25,99 (22,11; 41,17)
Hazard ratio (95%-BI)	0,515 (0,370; 0,717)	
p-waarde	< 0,0001	
Tijd tot symptomatische progressie[3]		
Gebeurtenissen	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Mediane (95%-BI) tijd tot voorval (maanden)	NS (NS; NS)	NS (39,72; NS)
Hazard ratio (95%-BI)	0,444 (0,290; 0,681)	
p-waarde	0,0001	
Algehele overleving[4]		
Gebeurtenissen	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Mediane (95%-BI) tijd tot voorval (maanden)	52,01 (44,98; NS)	47,61 (39,36; NS)
Hazard ratio (95%-BI)	0,799 (0,576; 1,109)	

[1] P = prednison of prednisolon

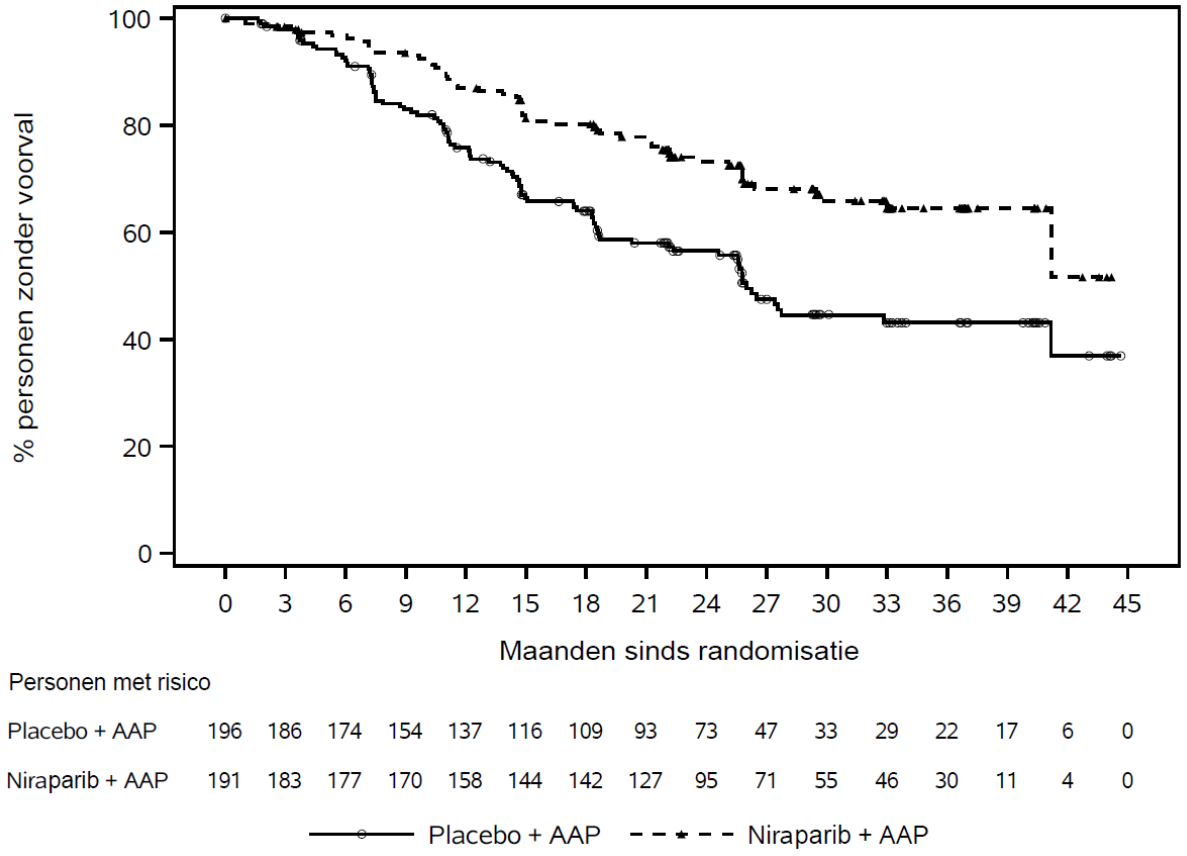
[2] Primaire analyse met een klinische einddatum van 07 januari 2025, met een mediane follow-up van 30,7 maanden

[3] Eerste interimanalyse met een klinische einddatum van 07 januari 2025, met een mediane follow-up van 30,7 maanden

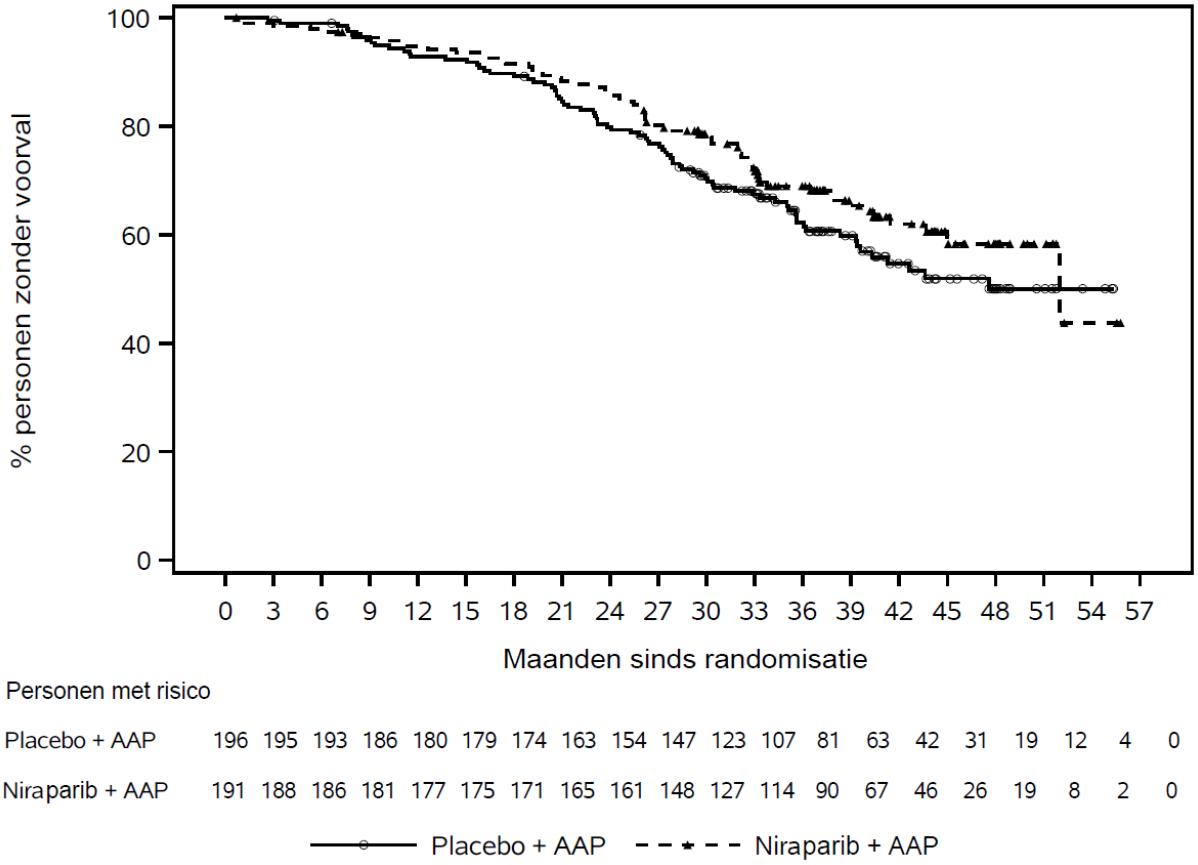
[4] Tweede interimanalyse met een klinische einddatum van 03 oktober 2025, met een mediane follow-up van 40,4 maanden

NS = Niet schatbaar

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de door de onderzoeker beoordeelde radiografische progressievrije overleving in de BRCA-populatie (AMPLITUDE, primaire analyse)



Figuur 2: **Kaplan-Meier-curve van algehele overleving in de BRCA-populatie (AMPLITUDE, tweede interimanalyse)**



Eerstelijnsbehandeling van mCRPC-patiënten met BRCA1/2-mutaties
MAGNITUDE was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-studie waarin de behandeling met de combinatie van niraparib (200 mg) en abirateronacetaat (1.000 mg) plus prednison (10 mg) per dag werd geëvalueerd ten opzichte van standaardzorg met AAP. De werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op Cohort 1 dat bestond uit 423 patiënten met mCRPC en bepaalde mutaties in het HRR-gen, die werden gerandomiseerd (1:1) voor het dagelijks oraal ontvangen van niraparib plus AAP (N = 212) of placebo plus AAP (N = 211). De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of overlijden.

Patiënten met mCRPC die geen voorafgaande systemische therapie hadden gekregen met betrekking tot mCRPC, met uitzondering van een korte duur van voorafgaande AAP (tot 4 maanden) en lopende ADT, kwamen in aanmerking. Plasma-, bloed- en/of tumorweefselmonsters van alle patiënten werden getest met gevalideerde *next generation sequencing*-tests om de kiembaan en/of somatische HRR-genmutatiestatus te bepalen. Er werden 225 proefpersonen in de studie opgenomen met een BRCA1/2-mutatie (113 kregen Akeega). Er werden nog eens 198 patiënten met een niet-BRCA1/2-mutatie (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) in de studie opgenomen (99 kregen Akeega).

Het primaire eindpunt was radiografische progressievrije overleving (rPFS) zoals bepaald met een beoordeling door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*blinded independent central radiology*, BICR) op basis van de *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST) 1.1 (laesies van weke delen en weefsel) en de *Prostate Cancer Working Group-3* (PCWG-3)-criteria (botlaesies). Tijd tot symptomatische progressie (TSP), tijd tot cytotoxische chemotherapie (TCC) en algehele overleving (*overall survival*, OS) werden opgenomen als secundaire werkzaamheidseindpunten.

In de *All HRR*-populatie lieten de primaire werkzaamheidsresultaten met een mediane follow-up van 18,6 maanden een statistisch significante verbetering zien in de door BICR beoordeelde rPFS met een HR = 0,729 (95%-BI: 0,556, 0,956; p = 0,0217).

Tabel 5 geeft een overzicht van de demografische en baseline-kenmerken van de BRCA-patiënten die aan Cohort 1 van de MAGNITUDE-studie deelnamen. De mediane PSA bij diagnose was 41,07 µg/l (bereik 01-12.080). Alle patiënten hadden bij aanvang van de studie een *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS)-score van 0 of 1. Alle patiënten die geen orchidectomie hadden ondergaan, gingen met androgeendeprivatietherapie met een GnRH-analoog door als achtergrondbehandeling.

Tabel 5: Overzicht van de demografische en baseline-kenmerken in Cohort 1 (BRCA) van de MAGNITUDE-studie

	Akeega+P[1] N = 113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N = 112 n (%)**	**Totaal N = 225 n (%)**
Leeftijd (jaar)			
< 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)
Mediaan	67,0	68,0	68,0
Bereik	45-100	43-88	43-100
Ras			
Kaukasisch	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Aziatisch	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Zwart	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Onbekend	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratificatiefactoren			
Eerdere blootstelling aan chemotherapie op basis van taxanen	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Eerdere blootstelling aan AR-gerichte therapie	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Voorafgaand gebruik van AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Ziektekenmerken op baseline			
Gleason-score ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Betrokkenheid van bot	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Viscerale ziekte (lever, long, bijnier, overige)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastasestadium bij eerste diagnose (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediane tijd van eerste diagnose tot randomisatie (jaren)	2,00	2,31	2,26
Mediane tijd van mCRPC tot eerste dosis (jaren)	0,27	0,28	0,27
BPI-SF-pijnscore (laatste score voorafgaand aan eerste dosis) 0 1 tot 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)
ECOG-prestatiestatusscore 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	 149 (66,2) 76 (33,8)

[1] P = prednison of prednisolon

Voor BRCA-patiënten die werden behandeld met niraparib plus AAP werd in de primaire analyse een statistisch significante verbetering van de door BICR beoordeelde rPFS waargenomen in vergelijking met BRCA-patiënten die werden behandeld met placebo plus AAP. De belangrijkste

werkzaamheidsresultaten in de BRCA-populatie worden weergegeven in tabel 6. De Kaplan-Meier-curves van door BICR beoordeelde rPFS in de BRCA-populatie worden weergegeven in figuur 3.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten van de BRCA-populatie van de MAGNITUDE-studie

Eindpunten	**Akeega+P[1] (N = 113)**	**Placebo+AAP[1] (N = 112)**
Radiografische progressievrije overleving[2]		
Gebeurtenis van ziekteprogressie of overlijden (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	16,6 (13,9; NS)	10,9 (8,3; 13,8)
Hazard ratio (95%-BI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-waarde	0,0014	
Algehele overleving[3]		
Hazard ratio (95%-BI)	0,788 (0,554; 1,120)	

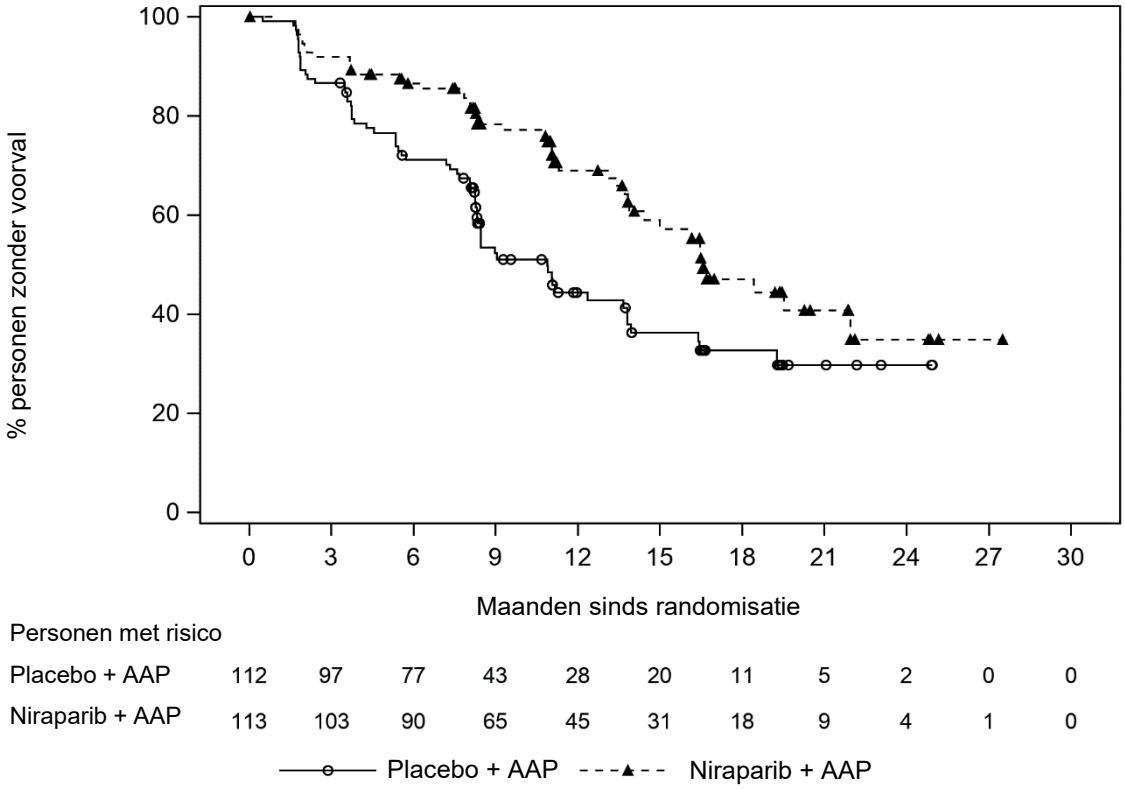
[1] P = prednison of prednisolon

[2] Primaire analyse/interimanalyse (einddatum gegevens: 8 oktober 2021), met een mediane follow-up van 18,6 maanden

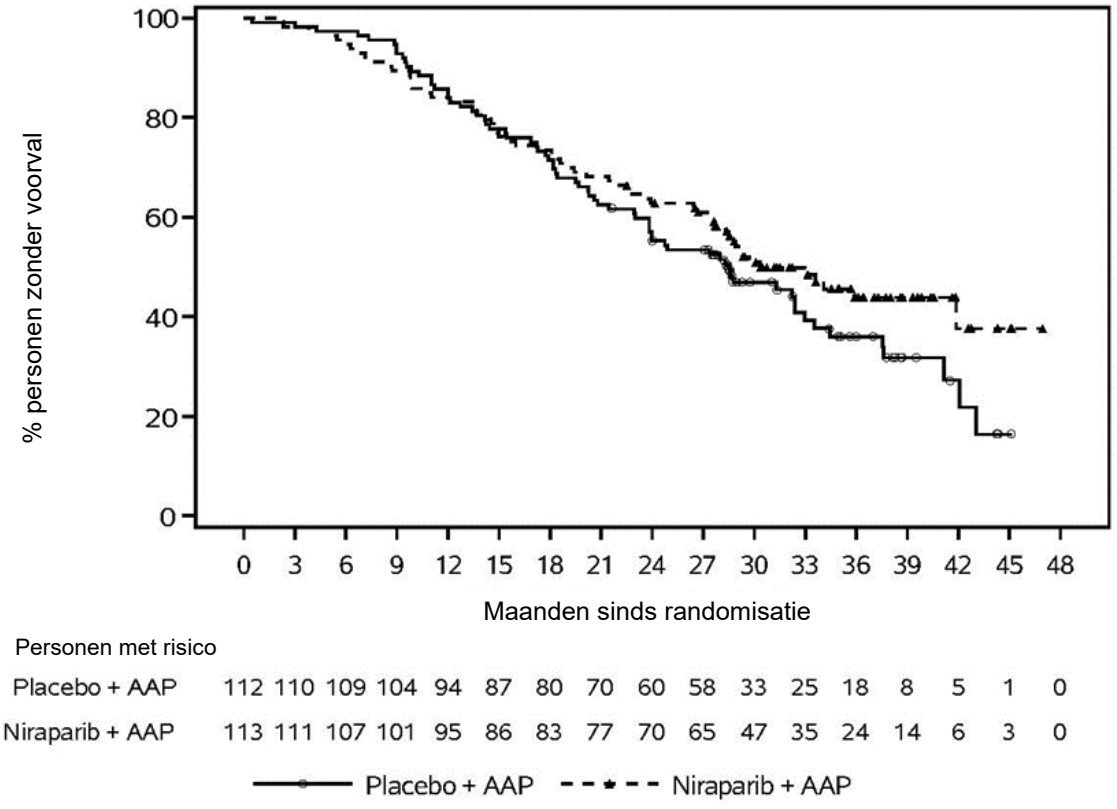
[3] Finale analyse (einddatum gegevens: 15 mei 2023), met een mediane follow-up van 35,9 maanden

NS = Niet schatbaar

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van door BICR beoordeelde radiologische progressievrije overleving in de BRCA-populatie (MAGNITUDE, primaire analyse)



Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van algehele overleving (MAGNITUDE Cohort 1, BRCA, finale analyse)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Akeega in alle subgroepen van pediatrische patiënten met maligne neoplasmata van de prostaat. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van niraparib en abirateron heeft geen invloed op de blootstelling van de afzonderlijke delen. De AUC en C_{max} voor niraparib en abirateron bij toediening als Akeega filmomhulde tablet van normale sterkte (100 mg/500 mg) of als combinatie van afzonderlijke componenten zijn vergelijkbaar ten opzichte van de respectievelijke blootstellingen bij monotherapie.

Absorptie

Akeega

Na toediening van meerdere doses Akeega-tabletten werd bij mCRPC-patiënten onder nuchtere en aangepaste nuchtere omstandigheden de maximale plasmaconcentratie bereikt binnen een mediaan van 3 uur voor niraparib, en een mediaan van 1,5 uur voor abirateron.

In een onderzoek naar relatieve biologische beschikbaarheid was de maximale (C_{max}) en totale ($AUC_{0\text{-}72h}$) blootstelling van abirateron bij mCRPC-patiënten (n = 67) die werden behandeld met Akeega filmomhulde tabletten van lagere sterkte (2 x 50 mg/500 mg) respectievelijk 33% en 22% hoger in vergelijking met de blootstelling bij patiënten (n = 67) die afzonderlijke enkelvoudige middelen innamen (100 mg niraparib-capsule en 4 x 250 mg abirateronacetaat-tabletten) (zie rubriek 4.2). De inter-subjectvariabiliteit (%CV) bij blootstellingen was respectievelijk 80,4% en 72,9%. De blootstelling aan niraparib was vergelijkbaar tussen Akeega filmomhulde tabletten van lagere sterkte en enkelvoudige middelen.

Niraparib

De absolute biologische beschikbaarheid van niraparib is ongeveer 73%. Niraparib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en van *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Echter, als gevolg van de hoge permeabiliteit en biologische beschikbaarheid is het risico op klinisch relevante interacties met geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen onwaarschijnlijk.

Abirateronacetaat

Abirateronacetaat wordt *in vivo* snel omgezet in abirateron (zie rubriek 5.1).

Toediening van abirateronacetaat met voedsel leidt, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een verhoging van de gemiddelde systemische blootstelling aan abirateron met een factor 10 (AUC) en een factor 17 (C_{max}), afhankelijk van het vetgehalte van de maaltijd. Gezien de normale variatie in de inhoud en samenstelling van maaltijden kan het innemen van abirateronacetaat met voedsel mogelijk leiden tot sterk variabele blootstellingen. Daarom mag abirateronacetaat niet met voedsel worden ingenomen.

Distributie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het schijnbare distributievolume van niraparib en abirateron respectievelijk 1.117 l en 25.774 l, hetgeen wijst op een uitgebreide extravasculaire distributie

Niraparib

Niraparib was matig aan eiwit gebonden in menselijk plasma (83,0%), voornamelijk aan serumalbumine.

Abirateronacetaat

De plasma-eiwitbinding van ^{14}C-abirateron in humaan plasma is 99,8%.

Biotransformatie

Niraparib

Niraparib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door carboxylesterases (CE's) waarbij een belangrijke inactieve metaboliet, M1, wordt gevormd. In een massabalansstudie waren M1 en M10 (de achtereenvolgens gevormde M1-glucuroniden) de belangrijkste circulerende metabolieten. De mogelijkheid van remming van CYP3A4 ter hoogte van de darm is bij relevante concentraties van niraparib niet vastgesteld. Niraparib is bij hoge concentraties *in vitro* een zwakke inductor van CYP1A2.

Abirateronacetaat

Na orale toediening van ^{14}C-abirateronacetaat in de vorm van capsules wordt abirateronacetaat door CE's gehydrolyseerd tot abirateron, dat vervolgens wordt afgebroken via onder meer sulfatie, hydroxylering en oxidatie, voornamelijk in de lever. Abirateron is een substraat van CYP3A4 en sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). Het grootste deel van de circulerende radioactiviteit (ongeveer 92%) wordt gevonden in de vorm van metabolieten van abirateron. Van de 15 detecteerbare metabolieten vertegenwoordigen twee hoofdmetabolieten, abirateronsulfaat en N-oxide-abirateronsulfaat, elk ongeveer 43% van de totale radioactiviteit. Abirateron is een remmer van de geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen CYP2D6 en CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Akeega

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij proefpersonen met mCRPC was de gemiddelde $t_{½}$ van niraparib en abirateron bij gecombineerde toediening respectievelijk ongeveer 62 uur en 20 uur, en de schijnbare CL/F van niraparib en abirateron was respectievelijk 16,7 l/h en 1.673 l/h.

Niraparib

Niraparib wordt voornamelijk via de hepatobiliaire en renale routes geëlimineerd. Na orale toediening van één dosis van 300 mg [^{14}C]-niraparib werd gemiddeld 86,2% (bereik 71% tot 91%) van de dosis teruggevonden in urine en feces in de loop van 21 dagen. Teruggevonden radioactiviteit in de urine was goed voor 47,5% (bereik 33,4% tot 60,2%) van de dosis en in de feces voor 38,8% (bereik 28,3% tot 47,0%) van de dosis. In gepoolde monsters die gedurende zes dagen werden verzameld, werd 40,0% van de dosis teruggevonden in de urine, voornamelijk als metabolieten, en 31,6% van de dosis werd teruggevonden in de feces, voornamelijk als onveranderd niraparib. De metaboliet M1 is een substraat van *Multidrug And Toxin Extrusion* (MATE) 1 en 2.

Abirateronacetaat

Na orale toediening van ^{14}C-abirateronacetaat 1.000 mg wordt ongeveer 88% van de radioactieve dosis teruggevonden in de feces en ongeveer 5% in de urine. De belangrijkste bestanddelen in de feces zijn onveranderd abirateronacetaat en abirateron (respectievelijk ongeveer 55% en 22% van de toegediende dosis).

Effecten van niraparib of abirateron op transporteiwitten

Niraparib remt P-gp zwak met een IC50 = 161 µM. Niraparib is een remmer van BCRP, *Organic Cation Transporter* 1 (OCT1), MATE-1 en 2 met IC50-waarden van respectievelijk 5,8 µM, 34,4 µM, 0,18 µM en ≤ 0,14 µM. Van de belangrijkste metabolieten van abirateron, abirateronsulfaat en N-oxide-abirateronsulfaat is aangetoond dat ze het hepatische opnametransporteiwit *Organic Anion Transport Polypeptide* 1B1 (OATP1B1) remmen. Als gevolg hiervan kunnen de plasmablootstellingen van geneesmiddelen die door OATP1B1 worden geëlimineerd, toenemen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar om de op het transporteiwit OATP1B1 gebaseerde interactie te bevestigen.

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische studies waarbij prostaatkankerpatiënten niraparib alleen of niraparib/AA in combinatie kregen, had een lichte leverinsufficiëntie (NCI-ODWG-criteria, n = 231) geen invloed op de blootstelling aan niraparib.

In een klinische studie bij kankerpatiënten waarbij de NCI-ODWG-criteria werden gebruikt om de mate van leverinsufficiëntie te classificeren, was de AUC_{inf} van niraparib bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (n = 8) na toediening van een eenmalige dosis van 300 mg 1,56 (90%-BI: 1,06 tot 2,30) maal de AUC_{inf} van niraparib bij patiënten met een normale leverfunctie (n = 9).

De farmacokinetiek van abirateron werd onderzocht bij proefpersonen met een reeds bestaande lichte (n = 8) of matige (n = 8) leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A en B) en bij 8 gezonde controlepersonen. De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1.000 mg nam bij personen met een reeds bestaande lichte en matige leverinsufficiëntie toe met een factor van respectievelijk ongeveer 1,11 en 3,6.

In een andere studie werd de farmacokinetiek van abirateron onderzocht bij proefpersonen met een reeds bestaande ernstige (n = 8) leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) en bij 8 gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie. Vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie nam bij personen met een ernstige leverinsufficiëntie de AUC van abirateron toe met ongeveer een factor 7 en nam de fractie vrij geneesmiddel toe met een factor 1,8. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Akeega bij patiënten met een matige en ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie
Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische studies waarbij prostaatkankerpatiënten niraparib alleen of niraparib/AAP in combinatie kregen, hadden patiënten met een lichte (creatinineklaring 60-90 ml/min, n = 337) en matige (creatinineklaring 30-60 ml/min, n = 114) nierinsufficiëntie een licht verlaagde klaring van niraparib in vergelijking met personen met een normale nierfunctie (tot 13% hogere blootstelling bij lichte en 13-40% hogere blootstelling bij matige nierinsufficiëntie).

De farmacokinetiek van abirateron bij patiënten met terminaal nierfalen op een stabiel schema van hemodialyse (n = 8) werd vergeleken met die bij gematchte controlepersonen met een normale nierfunctie (n = 8). De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1.000 mg nam bij personen met terminaal nierfalen op dialyse niet toe. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Akeega bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gewicht, leeftijd en ras
Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens uit klinische studies waarbij prostaatkankerpatiënten niraparib of abirateronacetaat alleen of in combinatie kregen:

- Het lichaamsgewicht had geen klinisch betekenisvolle invloed op de blootstelling aan niraparib (bereik lichaamsgewicht: 43,3-165 kg) en abirateron (bereik lichaamsgewicht: 56,0-135 kg).
- Leeftijd had geen significante invloed op de farmacokinetiek van niraparib (bereik: 45-90 jaar) en abirateron (bereik 19-85 jaar).
- Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over de impact van ras op de farmacokinetiek van niraparib of abirateron.

Pediatrische patiënten
Er is geen onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van Akeega bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Akeega
Er zijn geen niet-klinische studies met Akeega uitgevoerd. De niet-klinische toxicologische gegevens zijn gebaseerd op bevindingen in studies met niraparib en abirateronacetaat afzonderlijk.

Niraparib
In vitro remde niraparib het dopaminetransporteiwit bij concentraties onder de menselijke blootstellingsniveaus. Bij muizen verhoogden enkelvoudige doses niraparib de intracellulaire niveaus van dopamine en metabolieten in de cortex. In één van twee studies met enkelvoudige dosis bij

muizen werd een verminderde bewegingsactiviteit waargenomen. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Er zijn geen effecten op gedrags- en/of neurologische parameters waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten en honden bij geschatte CNS-blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de verwachte therapeutische blootstellingsniveaus of daaronder liggen.

Verminderde spermatogenese werd waargenomen bij zowel ratten als honden bij blootstellingsniveaus onder het therapeutische blootstellingsniveau en dit was grotendeels reversibel binnen vier weken na beëindiging van de toediening.

Niraparib was niet mutageen in een bacteriële terugmutatietest (Ames), maar was clastogeen in een *in-vitro*-chromosoomafwijkingstest bij zoogdieren en in een *in-vivo*-micronucleustest in het beenmerg van ratten. Deze clastogeniciteit is consistent met genoominstabiliteit als gevolg van de primaire farmacologie van niraparib en wijst op potentiële genotoxiciteit bij de mens.

Er zijn met niraparib geen studies uitgevoerd naar reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit.

Met niraparib zijn geen studies uitgevoerd naar carcinogeniteit.

Abirateronacetaat
In toxiciteitsstudies bij dieren waren de concentraties circulerend testosteron significant verlaagd. Als gevolg daarvan werden een afname in orgaangewichten en morfologische en/of histopathologische veranderingen waargenomen in de geslachtsorganen en in de bijnieren, de hypofyse en de borstklieren. Alle veranderingen bleken volledig of gedeeltelijk reversibel. De veranderingen in de geslachtsorganen en androgeengevoelige organen komen overeen met de farmacologie van abirateron. Alle behandelinggerelateerde hormonale veranderingen waren reversibel of bleken na een herstelperiode van 4 weken te verdwijnen.

In vruchtbaarheidsstudies bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten verminderde abirateronacetaat de vruchtbaarheid, hetgeen volledig reversibel was in vier tot 16 weken nadat abirateronacetaat was gestaakt.

In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij de rat had abirateronacetaat effect op de zwangerschap, waarbij foetaal gewicht en foetale overleving verminderden. Hoewel abirateronacetaat niet teratogeen was, werden er effecten op de uitwendige genitaliën gezien.

In deze vruchtbaarheids- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies die bij de rat werden uitgevoerd, waren alle effecten gerelateerd aan de farmacologische activiteit van abirateron.

Met uitzondering van veranderingen in de geslachtsorganen die in alle toxicologische dierstudies werden gezien, duiden niet-klinische gegevens niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Abirateronacetaat was niet carcinogeen in een 6 maanden durende studie in de transgene (Tg.rasH2) muis. In een 24 maanden durende carcinogeniciteitsstudie bij de rat verhoogde abirateronacetaat de incidentie van neoplasmata van interstitiële cellen in de testes. Deze bevinding wordt beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische werking van abirateron en als rat-specifiek. Abirateronacetaat was niet carcinogeen in vrouwelijke ratten.

Environmental Risk Assessment (ERA)
Studies naar *environmental risk assessment* hebben aangetoond dat abirateronacetaat een risico kan vormen voor oppervlaktewater, grondwater en sedimentcompartimenten (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Akeega 50 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Natriumlaurylsulfaat
Glycerol-monocaprylocapraat
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)

Akeega 100 mg/500 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Natriumlaurylsulfaat
Glycerol-monocaprylocapraat
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos voor 28 dagen bevat 56 filmomhulde tabletten in twee kartonnen wallets die elk 28 filmomhulde tabletten bevatten in een blister van PVdC/PE/PVC met aluminium doordrukfolie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Op basis van het werkingsmechanisme kan dit geneesmiddel schadelijk zijn voor een foetus in ontwikkeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden Akeega hanteren met bescherming, bijvoorbeeld handschoenen (zie rubriek 4.6).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2023
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/03/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.