ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane
Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera tosylan niraparybu jednowodny w ilości równoważnej 50 mg niraparybu i 500 mg octanu abirateronu w ilości równoważnej 446 mg abirateronu.

Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera tosylan niraparybu jednowodny w ilości równoważnej 100 mg niraparybu i 500 mg octanu abirateronu w ilości równoważnej 446 mg abirateronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 241 mg laktozy (patrz punkt 4.4.)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane
Owalne tabletki powlekane koloru żółto-pomarańczowego do żółto-brązowego (22 mm x 11 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „N 50 A” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane
Owalne tabletki powlekane koloru pomarańczowego (22 mm x 11 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „N 100 A” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem:
- w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ang. androgen deprivation therapy, ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Akeega z prednizonem lub prednizolonem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Przed rozpoczęciem terapii produktem Akeega u dorosłych pacjentów:
- z mHSPC, należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody testowej (patrz punkt 5.1).

- z mCRPC, należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody testowej (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie
Zalecana dawka początkowa produktu Akeega wynosi 200 mg/1000 mg (dwie tabletki zawierające 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu), jako pojedyncza dawka dobowa podawana w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia (patrz „Sposób podawania” poniżej). Tabletka 50 mg/500 mg jest dostępna w celu zmniejszenia dawki.

Kastracja medyczna za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) powinna być kontynuowana podczas leczenia u pacjentów nie poddanych kastracji chirurgicznej.

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu
Produkt leczniczy Akeega w leczeniu mHSPC stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. Produkt leczniczy Akeega w leczeniu mCRPC stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

Czas trwania terapii
Należy leczyć pacjentów do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki produktu Akeega, prednizonu lub prednizolonu, należy ją przyjąć jak najszybciej tego samego dnia i powrócić do normalnego schematu dawkowania następnego dnia. Nie wolno przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Niehematologiczne działania niepożądane
U pacjentów, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane stopnia ≥3, należy przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.4). Nie należy wznawiać leczenia produktem Akeega, dopóki objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.

Hematologiczne działania niepożądane
U pacjentów, u których wystąpi toksyczność hematologiczna stopnia ≥3 lub nieakceptowalna, podawanie produktu Akeega należy raczej wstrzymać, niż odstawiać go całkowicie i rozważyć leczenie wspomagające. Produkt Akeega należy całkowicie odstawić, jeśli toksyczność hematologiczna nie powróciła do akceptowalnego poziomu w ciągu 28 dni od wstrzymania podawania.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii wymieniono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii

Stopień 1	Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie
Stopień 2	Monitorowanie co najmniej raz w tygodniu i rozważenie wstrzymania stosowania produktu Akeega do czasu powrotu do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.[1] Należy wznowić stosowanie produktu Akeega z zaleceniem cotygodniowego monitorowania przez 28 dni po ponownym rozpoczęciu podawania.
Stopień ≥3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i neutrofile powrócą do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.[1] Następnie wznowić stosowanie produktu Akeega lub, jeśli to uzasadnione, zastosować **dwie tabletki o mniejszej mocy** (50 mg/500 mg). Zaleca się cotygodniową kontrolę morfologii krwi przez 28 dni po wznowieniu dawkowania lub rozpoczęciu stosowania dawki o **mniejszej mocy** (dwie tabletki

	50 mg/500 mg). W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o **mniejszej mocy,** należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.
Drugie wystąpienie ≥ stopnia 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i (lub) neutrofile powrócą do stopnia 1. Dalsze leczenie należy rozpocząć od **dwóch tabletek o mniejszej mocy** (50 mg/500 mg). Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia **produktem Akeega o mniejszej mocy.** Podczas rozpoczynania stosowania dawki o **mniejszej mocy** (dwie tabletki 50 mg/500 mg) należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby. Jeśli pacjent otrzymywał już **tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg),** należy rozważyć przerwanie leczenia.
Trzecie wystąpienie ≥ stopnia 3	Należy trwale odstawić leczenie.

[1] Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu).

Dalsze podawanie produktu Akeega można wznowić tylko wtedy, gdy toksyczność spowodowana trombocytopenią i neutropenią zmniejszy się do stopnia 1. lub ustąpi do poziomu wyjściowego. Leczenie można wznowić stosując mniejszą moc produktu Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletki). Najczęstsze działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

W przypadku niedokrwistości stopnia ≥ 3 należy przerwać podawanie produktu Akeega i zastosować leczenie wspomagające do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki (dwie tabletki 50 mg/500 mg), jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku niedokrwistości wymieniono w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku anemii

Stopień 1	Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie
Stopień 2	Co najmniej cotygodniowe monitorowanie przez 28 dni, jeśli niedokrwistość wyjściowa miała stopień ≤1.
Stopień ≥ 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega[1] i zapewnić leczenie wspomagające z monitorowaniem co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki [**dwie tabletki o mniejszej mocy (50 mg/500 mg)**], jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o **mniejszej mocy,** należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.
Drugie wystąpienie ≥ stopnia 3	Wstrzymać podawanie produktu Akeega, zapewnić leczenie wspomagające i monitorować co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Dalsze leczenie należy rozpocząć od **dwóch tabletek o mniejszej mocy (50 mg/500 mg).** Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia **produktem Akeega o mniejszej mocy.** W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o **mniejszej mocy,** należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby. Jeśli pacjent otrzymywał już **tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg),** należy rozważyć przerwanie leczenia.

Trzecie wystąpienie ≥ stopnia 3	Należy rozważyć trwałe odstawienie leczenia produktem Akeega na podstawie oceny klinicznej.

[1] Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charekterystyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu).

Hepatotoksyczność
U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność ≥ stopnia 3 (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy przerwać leczenie produktem Akeega i dokładnie monitorować czynność wątroby (patrz punkt 4.4).

Ponowne rozpoczęcie leczenia może nastąpić tylko po przywróceniu wyników badań czynności wątroby do wartości wyjściowych pacjenta i przy zmniejszeniu dawki do jednej tabletki produktu Akeega o zwykłej mocy (co odpowiada 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu). U pacjentów poddawanych ponownemu leczeniu należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy co najmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W przypadku nawrotu hepatotoksyczności po zastosowaniu zmniejszonej dawki 100 mg/500 mg na dobę (1 tabletka), należy przerwać leczenie produktem Akeega.

Jeśli u pacjentów podczas stosowania produktu Akeega wystąpi ciężka hepatotoksyczność (AlAT lub AspAT 20 razy większe od GGN), leczenie należy całkowicie odstawić.

Należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Akeega u pacjentów, u których wystąpi jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT powyżej 3 x GGN i bilirubiny całkowitej powyżej 2 x GGN, przy braku niedrożności dróg żółciowych lub innych przyczyn odpowiedzialnych za jednoczesne zwiększenie tych wartości (patrz punkt 4.4.).

Zalecana obserwacja
Badanie pełnej morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez pozostały okres leczenia, w celu monitorowania istotnych klinicznie zmian jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.4).

Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia. Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Potas w surowicy powinien być monitorowany co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4).

Kontrola ciśnienia krwi powinna odbywać się co tydzień przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia.

U pacjentów z istniejącą wcześniej hipokaliemią lub u tych, u których hipokaliemia rozwinie się podczas leczenia produktem Akeega, należy rozważyć utrzymanie stężenia potasu na poziomie ≥4,0 mM.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności stosowania wielokrotnych dawek produktu Akeega podczas podawania pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można przewidzieć dostosowania dawki. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść powinna wyraźnie przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Akeega jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż należy prowadzić ścisłe monitorowanie zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa przy umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na niraparyb. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek poddawanych hemodializie, produkt Akeega może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko wtedy, gdy korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem, a pacjent powinien być dokładnie monitorowany pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych. (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Akeega nie jest odpowiedni do stosowania w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Akeega podaje się doustnie.
Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę. Produkt Akeega należy przyjmować na pusty żołądek co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, tabletki Akeega należy połykać w całości, popijając wodą, nie wolno ich łamać, kruszyć ani żuć.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przystąpieniem do pracy lub podaniem produktu
Kobiety, które są lub mogą zajść w ciążę powinny nosić rękawiczki podczas pracy z tabletkami (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa A wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].

Stosowanie produktu leczniczego Akeega z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne działania niepożądane
U pacjentów leczonych produktem Akeega zgłaszano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia) (patrz punkt 4.2).

Badanie pełnej morfologii krwi co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie comiesięczne monitorowanie przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc

przez resztę leczenia jest zalecane w celu monitorowania, czy podczas leczenia nie występują klinicznie istotne zmiany jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.2).

W zależności od indywidualnych wartości laboratoryjnych, uzasadnione może być cotygodniowe monitorowanie przez drugi miesiąc.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka, uporczywa toksyczność hematologiczna, w tym pancytopenia, która nie ustąpi w ciągu 28 dni od przerwania leczenia, należy trwale odstawić produkt Akeega.

Ze względu na ryzyko małopłytkowości, inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają liczbę płytek krwi, należy stosować z ostrożnością u pacjentów przyjmujących produkt Akeega (patrz punkt 4.8).

Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2), przed wznowieniem regularnego monitorowania (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze
Produkt Akeega może powodować nadciśnienie tętnicze, a istniejące wcześniej nadciśnienie powinno być odpowiednio kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia produktem Akeega. Ciśnienie krwi należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu przez dwa miesiące, następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc podczas leczenia produktem Akeega.

Hipokaliemia, zastój płynów i sercowo-naczyniowe działania niepożądane wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów
Akeega może powodować hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykoidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebytym zawałem serca lub arytmią komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek). U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem Akeega, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy korygować i kontrolować hipokaliemię i zastój płynów.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc, monitorować zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. Produkt Akeega należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

U pacjentów otrzymujących produkt Akeega należy zoptymalizować zarządzanie czynnikami ryzyka chorób serca (w tym nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i cukrzycy), a pacjentów tych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby serca.

Octan abirateronu, składnik produktu Akeega, zwiększa stężenie mineralokortykoidów i niesie ze sobą ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nadmiar mineralokortykoidów może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Wcześniejsza ekspozycja na terapię deprywacji androgenów ADT, jak również zaawansowany wiek, stanowią dodatkowe ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z badań AMPLITUDE i MAGNITUDE wykluczono pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca, na którą składały się: zawał serca, tętnicze i żylne zdarzenia zakrzepowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa,

niewydolność serca klasy II do IV wg NYHA lub wartość frakcji wyrzutowej serca <50%. Pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie należy poddać optymalizacji klinicznej i wdrożyć odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia objawów. Jeśli wystąpi istotne klinicznie pogorszenie czynności serca, należy rozważyć odstawienie produktu Akeega.

Zakażenia
W badaniach AMPLITUDE i MAGNITUDE ciężkie zakażenia, w tym zakażenia COVID-19 zakończone zgonem, występowały częściej u pacjentów leczonych produktem Akeega.

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Ciężkie zakażenia mogą wystąpić przy braku neutropenii i (lub) leukopenii.

Zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE)
W badaniach AMPLITUDE i MAGNITUDE, przypadki PE odnotowano u pacjentów leczonych produktem Akeega z większą częstością w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci z wcześniejszym występowaniem PE lub zakrzepicy żylnej w wywiadzie mogą być bardziej narażeni na kolejne wystąpienie. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych PE. Jeśli wystąpią kliniczne cechy PE, należy niezwłocznie ocenić pacjentów, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może przebiegać z szybko narastającymi objawami, takimi jak: napady drgawek, bóle głowy, zmieniony stan psychiczny, zaburzenia widzenia lub ślepota korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie zespołu PRES wymaga potwierdzenia za pomocą badań obrazowych mózgu, najlepiej rezonansu magnetycznego (MRI).

Zgłaszano przypadki występowania zespołu PRES u pacjentek otrzymujących 300 mg niraparybu (składnik produktu Akeega) w monoterapii w populacji chorych na raka jajnika. W badaniach AMPLITUDE i MAGNITUDE, wśród pacjentów z rakiem prostaty leczonych 200 mg niraparybu, nie odnotowano przypadków zespołu PRES.

W przypadku wystąpienia zespołu PRES należy całkowicie odstawić leczenie produktem Akeega i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby
Hepatotoksyczność została uznana za istotne zidentyfikowane ryzyko dla octanu abirateronu, składnika produktu Akeega. Mechanizm hepatotoksyczności octanu abirateronu nie jest w pełni poznany. Pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja NCI) oraz pacjenci z klasą B i C w skali Child Turcotte-Pugh zostali wykluczeni z badań nad złożonym produktem Akeega.

We wszystkich badaniach klinicznych produktu Akeega ryzyko hepatotoksyczności zostało ograniczone poprzez wykluczenie pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub istotnymi nieprawidłowościami w wynikach badań czynnościowych wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy > x 1,5 GGN lub bilirubiny bezpośredniej > 1 x GGN oraz aktywność AspAT lub AlAT > 3 x GGN).

W badaniach klinicznych niezbyt często stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania lub całkowitego odstawienia leczenia (patrz punkt 4.8). Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia. Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność,

należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Wystąpienie podwyższonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych produktem leczniczym Akeega powinno niezwłocznie skutkować przerwaniem leczenia. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy przerwać leczenie produktem Akeega i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie wyników badań czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

Należy trwale odstawić leczenie u pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT > 20 x GGN. Należy trwale odstawić leczenie u pacjentów, u których wystąpi jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT > 3 x GGN i bilirubiny całkowitej > 2 x GGN przy braku niedrożności dróg żółciowych lub innych przyczyn odpowiedzialnych za jednoczesne zwiększenie aktywności.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu Akeega w tej populacji.

Wykazano, że umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh lub jakiekolwiek zwiększenie aktywności AspAT i steżenia bilirubiny całkowitej > 1,5 x – 3 x GGN) zwiększają ogólnoustrojową ekspozycję na abirateron i niraparyb (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności dawek wielokrotnych produktu Akeega stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść wyraźnie powinna przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Hipoglikemia
Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu octanu abirateronu (składnika produktu Akeega) z prednizonem lub prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (metabolizowane przy udziale CYP2C8) (patrz punkt 4.5); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML)
W badaniach dotyczących raka jajnika u pacjentek, które otrzymywały niraparyb w dawce 300 mg (składnik produktu Akeega) zgłaszano przypadki MDS/AML, w tym przypadki zakończone zgonem.

W badaniach AMPLITUDE i MAGNITUDE, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych niraparybem w dawce 200 mg i octanem abirateronu w dawce 1000 mg w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, zgłaszano przypadki MDS/AML, w tym przypadki zakończone zgonem.

W przypadku podejrzenia MDS/AML lub przedłużającej się toksyczności hematologicznej, która nie ustąpiła po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, pacjent powinien zostać skierowany do hematologa w celu dalszej oceny. W przypadku potwierdzenia MDS/AML, leczenie produktem Akeega należy trwale odstawić, a pacjent powinien być poddany odpowiedniemu leczeniu.

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie w sytuacjach stresogennych
Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności kory nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Akeega jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykoidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości
U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie octanu abirateronu (składnik produktu leczniczego Akeega) w skojarzeniu z glikokortykoidami może nasilić to działanie.

Zwiększona liczba złamań i śmiertelność w połączeniu z dichlorkiem radu (Ra) 223
Leczenie produktem Akeega i prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z terapią Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności wśród bezobjawowych lub łagodnie objawowych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, co zaobserwowano w badaniach klinicznych octanu abirateronu, składnika produktu Akeega.

Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

Hiperglikemia
Stosowanie glikokortykoidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych produktem Akeega nie zgłaszano przypadków miopatii i rabdomiolizy.
W badaniach monoterapii octanem abirateronu (składnik produktu Akeega), większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu octanu abirateronu rabdomioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rabdomiolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5).

Laktoza i sód
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne
Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje produktu Akeega. Interakcje, które zostały zidentyfikowane w badaniach z poszczególnymi składnikami produktu Akeega (niraparyb lub octan abirateronu) określają interakcje, które mogą wystąpić w przypadku produktu Akeega.

Wpływ innych produktów leczniczych na niraparyb lub octan abirateronu
Induktory i inhibitory CYP3A4
Abirateron jest substratem CYP3A4. W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4, w dawce 600 mg na dobę przez sześć dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg octanu abirateronu, skutkowało zmniejszeniem średniego AUC_{∞} abirateronu w osoczu o 55%.
Podczas terapii produktem Akeega należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.4).

W innym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.

Wpływ niraparybu lub octanu abirateronu na inne produkty lecznicze
Substraty CYP2D6
Abirateron jest inhibitorem CYP2D6. W badaniu klinicznym określającym wpływ octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (AAP) na pojedynczą dawkę dekstrometorfanu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na dekstrometorfan (AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC_{24} dekstrorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu, zwiększyło się o około 33%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 to: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol.

Substraty CYP2C8
Abirateron jest inhibitorem CYP2C8. W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu, substratu CYP2C8, zwiększyło się o 46%, a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg octanu abirateronu. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów toksyczności związanych z substratem CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Akeega ze względu na składnik octan abirateronu. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 są pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakodynamiczne
Nie badano stosowania produktu Akeega jednocześnie ze szczepionkami lub środkami immunosupresyjnymi.

Dane dotyczące niraparybu w połączeniu z cytotoksycznymi produktami leczniczymi są ograniczone. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt Akeega jest stosowany jednocześnie z żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami, środkami immunosupresyjnymi lub z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT
Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Akeega z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), metadon, moksyfloksacyna, leki przeciwpsychotyczne itp.

Stosowanie ze spironolaktonem
Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. prostate specific antygen, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem Akeega (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja mężczyzn i kobiet
Nie wiadomo czy składniki produktu Akeega lub ich metabolity są wykrywalne w nasieniu.

Podczas leczenia i przez cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Akeega:
- Wymagane jest stosowanie prezerwatywy, jeśli pacjent podejmuje aktywność seksualną z kobietą w ciąży.
- W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w wieku rozrodczym, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ciąża
Produktu leczniczego Akeega nie stosuje się u kobiet (patrz punkt 4.3).

Nie ma danych ze stosowania produktu Akeega u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy Akeega może potencjalnie powodować uszkodzenia płodu w oparciu o mechanizm działania obu składników oraz wyniki badań na zwierzętach z octanem abirateronu. Badania toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej na zwierzętach nie były prowadzone z niraparybem (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Produktu leczniczego Akeega nie stosuje się u kobiet.

Płodność
Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Akeega.
W badaniach na zwierzętach płodność samców była zmniejszona podczas stosowania niraparybu lub octanu abirateronu, ale skutki te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Akeega ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Akeega może wystąpić: astenia, zmęczenie, zawroty głowy lub trudności z koncentracją. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Akeega opiera się na zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych fazy 3. z udziałem 559 pacjentów (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE kohorta 1 [n=212]). Najczęstsze działania niepożądane wszystkich stopni, występujące u >10% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb plus AAP to: niedokrwistość (51,9%), nadciśnienie tętnicze (40,1%), zmęczenie (39,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (35,8%), zaparcia (34,7%), nudności (28,6%), hipokaliemia (22,0%), trombocytopenia (20,9%), neutropenia (19,7%), obrzęk (18,1%), zakażenia dróg oddechowych (17,7%), duszność (16,6%), wymioty (15,7%), zmniejszenie apetytu (15,0%), leukopenia (14,5%), uderzenia gorąca (14,1%), zawroty głowy (14,0%), zmniejszenie masy ciała (14,0%), bóle brzucha (13,4%), hiperglikemia (13,4%), bezsenność (13,1%), biegunka (12,3%), limfopenia (12,2%), bóle głowy (12,0%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (11,8%), zakażenie dróg moczowych (11,8%) i kaszel (10,4%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były: niedokrwistość (29,7%), nadciśnienie tętnicze (22,7%), hipokaliemia (9,3%), neutropenia (8,4%), trombocytopenia (7,5%) i limfopenia (5,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej według kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zakażenia dróg oddechowych[1], zakażenie dróg moczowych[2]

	często	zapalenie płuc, zakażenie żołądka i jelit[3], posocznica[4]
	niezbyt często	zakażenie skóry[5], zapalenie spojówek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	niezbyt często	zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	bardzo często	niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, limfopenia
	częstość nieznana	pancytopenia[6]
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	nadwrażliwość[7]
Zaburzenia endokrynologiczne	częstość nieznana	niewydolność nadnerczy[8]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, hiperglikemia
	często	zaburzenia metabolizmu lipidów[9]
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	bezsenność
	często	depresja, lęk, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zawroty głowy, ból głowy
	często	letarg, zaburzenia poznawcze, zaburzenia smaku[10]
	częstość nieznana	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)[6]
Zaburzenia serca	często	niewydolność serca[11], arytmia[12], dławica piersiowa[13], tachykardia[14], kołatanie serca
	niezbyt często	zawał mięśnia sercowego[15]
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	nadciśnienie tętnicze[16], uderzenia gorąca
	częstość nieznana	przełom nadciśnieniowy[6]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	duszność[17], kaszel
	często	zatorowość płucna, krwawienie z nosa
	niezbyt często	zapalenie płuc
	częstość nieznana	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych[8]
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha[18], biegunka
	często	zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, dyspepsja, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	hyperbilirubinaemia
	niezbyt często	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby[19]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka[20], świąd, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy[21]
	częstość nieznana	rabdomioliza[8], miopatia[8],
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	hematuria, ostre uszkodzenie nerek
	niezbyt często	krwotok z cewki moczowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie[22], obrzęk[23]
	często	ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, zapalenie błony śluzowej
Badania laboratoryjne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

	często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
	niezbyt często	wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	złamania[24]

[1] Obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie krtani i gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

[2] Obejmuje zapalenie pęcherza moczowego

[3] Obejmuje zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zapalenie przełyku, kandydozę przełyku, kandydozę jamy ustnej i gardła

[4] Obejmuje posocznicę moczową

[5] Obejmuje zakażenie paciorkowcami

[6] Nie zaobserwowano podczas stosowania produktu Akeega. Zgłaszano podczas stosowania niraparybu w monoterapii

[7] W badaniu AMPLITUDE zaobserwowano nadwrażliwość bez anafilaksji. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Akeega nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ale odnotowano je po wprowadzeniu produktu do obrotu w przypadku monoterapii niraparybem

[8] Nie zaobserwowano w przypadku produktu Akeega. Odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu w przypadku monoterapii abirateronem

[9] Obejmuje hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię, dyslipidemię

[10] Obejmuje zaburzenia smaku.

[11] Obejmuje ostrą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, serce płucne, dysfunkcję lewej komory serca

[12] Obejmuje migotanie przedsionków, skurcze dodatkowe, skurcze dodatkowe nadkomorowe, skurcze dodatkowe komorowe, arytmię zatokową

[13] Obejmuje chorobę wieńcową, ostry zespół wieńcowy

[14] Obejmuje częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz przedsionkowy

[15] Obejmuje niedokrwienie mięśnia sercowego

[16] Obejmuje nadciśnienie skurczowe

[17] Obejmuje duszność wysiłkową

[18] Obejmuje ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu

[19] Obejmuje zaburzenia czynności wątroby, ostre zapalenie wątroby, piorunujące zapalenie wątroby, cytolizę wątrobową, hepatotoksyczność

[20] Obejmuje rumień, zapalenie skóry, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę swędzącą

[21] Obejmuje bóle stawów, bóle pleców, bóle mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy

[22] Obejmuje astenię

[23] Obejmuje obrzęk obwodowy, opuchliznę, obrzęk twarzy, opuchliznę obwodową, opuchniętą twarz

[24] Obejmuje osteoporozę, złamanie żebra, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kostki, złamanie kości ramiennej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kończyny dolnej, złamanie mostka, złamanie przeciążeniowe, złamanie kończyny górnej, złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kości promieniowej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie kości piszczelowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wybrane działania niepożądane opisane poniżej opierają się na zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych fazy 3. z udziałem 559 pacjentów (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE kohorta 1 [n=212]).

Toksyczność hematologiczna

Toksyczne działania hematologiczne (niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia), w tym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, są najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi niraparybowi (składnik produktu Akeega). Toksyczności te występowały na ogół w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia, a częstość ich występowania zmniejszała się z czasem.

W badaniach MAGNITUDE i AMPLITUDE, następujące parametry hematologiczne były kryteriami włączenia: bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥1500/µl; płytki krwi ≥100 000/µl i hemoglobina ≥9 g/dl. Z hematologicznymi działaniami niepożądanymi radzono sobie za pomocą monitorowania laboratoryjnego i modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niedokrwistość
Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym (51,9%) i najczęściej obserwowanym zdarzeniem stopnia 3.-4. (29,7%). Niedokrwistość występowała we wczesnym okresie leczenia (mediana czasu do wystąpienia wynosiła 64,5 dni). U 26,1% pacjentów wystąpiły przerwy w podawaniu dawki, a u 13,6% pacjentów zmniejszono dawkę. U 25,9% pacjentów niedokrwistość leczono co najmniej jednym przetoczeniem czerwonych krwinek. U 2,5% pacjentów doszło do przerwania leczenia.

Trombocytopenia
U 20,9% leczonych pacjentów odnotowano trombocytopenię, a u 7,5% pacjentów wystąpiła trombocytopenia 3. lub 4. stopnia. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia pierwszego objawu wynosiła 56 dni. W przypadku wystąpienia małopłytkowości stosowano modyfikację dawki (przerwanie leczenia u 9,5% pacjentów i zmniejszenie dawki u 1,6%) oraz przetoczenie płytek krwi (2,1%) w odpowiednich przypadkach (patrz punkt 4.2). U 0,5% pacjentów doszło do przerwania leczenia. Małopłytkowość i niezagrażające życiu zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 2,3% pacjentów.

Neutropenia
Neutropenię odnotowano u 19,7% pacjentów, a neutropenię 3. i 4. stopnia u 8,4% pacjentów. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do pierwszego zgłoszenia neutropenii wyniosła 58 dni. Neutropenia doprowadziła do przerwania leczenia u 8,9% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3%. Leczenie przerwano u 0,4% pacjentów. Neutropenię i zakażenie zgłoszono u 2,5% pacjentów.

Nadciśnienie tętnicze
Nadciśnienie tętnicze jest działaniem niepożądanym dla obu składników produktu Akeega, a pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (utrzymującym się skurczowym ciśnieniem tętniczym [BP] ≥160 mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ≥100 mmHg) zostali wykluczeni we wszystkich badaniach dotyczących terapii skojarzonej.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 40,6% pacjentów, z czego u 22,9% z nich wystąpiło nadciśnienie stopnia ≥ 3. Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiła 70 dni. Nadciśnienie tętnicze było leczone za pomocą wspomagających produktów leczniczych.

Pacjenci powinni mieć kontrolowane ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu Akeega, a ciśnienie krwi powinno być monitorowane podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia sercowe
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events, TEAE) dotyczących zaburzeń sercowych (wszystkich stopni) była podobna zarówno w grupie otrzymującej niraparyb i AAP, jak i w grupie otrzymującej placebo i AAP, z wyjątkiem kategorii arytmii, gdzie zdarzenia niepożądane obserwowano u 17,2% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 7,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP (patrz punkt 4.4). Wyższa częstość występowania arytmii wynikała głównie z występowania zdarzeń niskiego stopnia, takich jak kołatanie serca, tachykardia i arytmie przedsionkowe. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z arytmią wynosiła 150,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 233,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z arytmią ustąpiły u 70,8% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 72,7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

Częstość występowania niewydolności serca (termin zbiorczy) wyniosła 4,7% w grupie otrzymującej niraparyb i AAP w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia niewydolności serca wyniosła 359,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 165,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z niewydolnością serca ustąpiły u 42,3% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 40% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (termin zbiorczy) wyniosła 5,4% w grupie otrzymującej niraparyb i AAP w porównaniu z 5,0% w grupie otrzymującej placebo i AAP. Choroba niedokrwienna serca obejmowała dławicę piersiową, chorobę wieńcową lub zwężenie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (takie jak zwiększone stężenie troponiny) oraz zmiany w elektrokardiogramie związane z chorobą niedokrwienną serca. Mediana czasu do wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wyniosła 237,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 322,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z chorobą niedokrwienną serca ustąpiły u 73,3% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 67,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

Hepatotoksyczność
Całkowita częstość występowania hepatotoksyczności była podobna w grupie otrzymującej niraparyb i AAP (13,6%) oraz w grupie otrzymującej placebo i AAP (17,5%) (patrz punkty 4.2 i 4.4). Większość tych zdarzeń stanowiły niewielkie zwiększenia aktywności aminotransferaz. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2,0% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP, u jednego pacjenta (0,2%) wystąpiło zdarzenie stopnia 4., a u jednego pacjenta (0,2%) zdarzenie stopnia 5. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 0,7%. Mediana czasu do wystąpienia hepatotoksyczności wyniosła 43 dni. Hepatotoksyczność była leczona poprzez przerwanie podawania produktu u 2,0% pacjentów i zmniejszenie dawki u 0,7% pacjentów. Leczenie przerwano u 0,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Akeega. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemiarowości, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XK52

Mechanizm działania
Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów HRR.

Niraparyb
Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczność indukowana niraparybem może wiązać się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zwiększonym tworzeniem kompleksów PARP-DNA, co prowadzi do uszkodzenia DNA, apoptozy i śmierci komórki.

Octan abirateronu
Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17α-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykoidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinising hormone releasing hormone, LHRH) lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie octanem abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Działanie farmakodynamiczne
Octan abirateronu
Abirateron zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Akeega potwierdzono w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy 3.: u pacjentów z mHSPC – badanie AMPLITUDE (badanie 67652000PCR3002) oraz u pacjentów z mCRPC – badanie MAGNITUDE (badanie 64091742PCR3001).

Leczenie pacjentów z mHSPC z mutacjami BRCA 1/2
Badanie AMPLITUDE to międzynarodowe badanie fazy 3., randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, oceniające leczenie skojarzone niraparybem (200 mg) i octanem abirateronu (1000 mg) z prednizonem (5 mg), podawanymi codziennie w porównaniu ze standardową terapią AAP u 696 pacjentów z mHSPC i wybranymi zmianami genu HRR. Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej niraparyb i AAP (N = 348) lub placebo i AAP (N = 348) doustnie raz na dobę. Randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem zmian genu HRR (BRCA2 w porównaniu z CDK12 w porównaniu ze wszystkimi innymi zmianami patogennymi), wcześniejszego stosowania docetakselu w przypadku mHSPC (tak lub nie) oraz rozległości choroby podczas badania przesiewowego (duża w porównaniu z małą). Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.

Pacjenci z mHSPC i wybranymi zmianami w genie HRR mogli wcześniej otrzymać ≤ 6 cykli docetakselu, ≤ 45 dni wcześniejszej terapii AAP, ≤ 6 miesięcy ADT i do 2 tygodni ketokonazolu. Pacjenci mogli również otrzymać 1 cykl radioterapii i 1 zabieg chirurgiczny w celu kontroli objawów raka gruczołu krokowego. Pacjenci z drobnokomórkowym lub neuroendokrynnym rakiem gruczołu krokowego zostali wykluczeni z badania. Próbki osocza, krwi i (lub) tkanki nowotworowej wszystkich pacjentów zostały zbadane za pomocą zwalidowanych testów sekwencjonowania nowej generacji w celu określenia statusu mutacji genu HRR w linii germinalnej i (lub) somatycznej. Do badania włączono 696 pacjentów z co najmniej jedną z następujących mutacji (348 otrzymało produkt

Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Do badania włączono 387 pacjentów z mutacją BRCA1/2 (191 otrzymało produkt Akeega). Do badania włączono dodatkowo 309 pacjentów z mutacją inną niż BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 otrzymało produkt Akeega). W momencie włączenia do badania, 68,0% pacjentów uzyskało wynik 0 w skali Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), 31,0% pacjentów uzyskało wynik 1, a 1,0% pacjentów uzyskało wynik 2. Większość pacjentów była poddana deprywacji androgenowej za pomocą analogu GnRH (95,3%), a u 6,5% pacjentów odnotowano chirurgiczną kastrację z obustronną orchidektomią. Pacjenci, którzy nie przeszli wcześniej orchidektomii, kontynuowali podstawową terapię ADT analogiem GnRH.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, czas przeżycia bez progresji radiograficznej (ang. radiographic progression free survival, rPFS), zdefiniowano jako odstęp czasu od daty randomizacji do daty pierwszej progresji radiograficznej, ocenionej przez badacza, lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Progresję radiograficzną określono jako pierwsze wystąpienie progresji w badaniu obrazowym kości (zgodnie z kryteriami Prostate Cancer Working Group 3) lub zmian w tkankach miękkich w badaniu TK lub MRI (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1). Czas do progresji objawowej (ang. time to symptomatic progression, TSP) zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu progresji objawowej, który obejmował zastosowanie radioterapii zewnętrznej w przypadku objawówdotyczących układu kostnego i miednicy, zdarzeń chorobowych związanych z rakiem, rozpoczęcie nowej systemowej terapii przeciwnowotworowej oraz inne procedury związane z rakiem. Punkty końcowe zostały formalnie przetestowane w kolejności rPFS, TSP i całkowity czas przeżycia (OS) i zostały one skontrolowane pod kątem wielokrotności.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów były porównywalne w obu grupach terapeutycznych w badaniu AMPLITUDE. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 67 lat (zakres 41–92), a 20,9% pacjentów miało ≥ 75 lat. W populacji badanej 69,5% stanowili pacjenci rasy białej, 23,8% – żółtej, a 3,6% – czarnej lub afroamerykańskiej. 12% pacjentów zgłosiło pochodzenie latynoskie lub latynoamerykańskie. W momencie rozpoznania mediana PSA wynosiła 107,00 ug/l (zakres 0,1–15900,0), a większość (82,2%) pacjentów miała wynik w skali Gleasona ≥ 8. W momencie włączenia do badania 98,2% pacjentów miało przerzuty do kości, 40,8% miało przerzuty wyłącznie do kości (bez innych ognisk przerzutowych), 16,5% miało przerzuty do narządów wewnętrznych (przerzuty do narządów, takich jak wątroba, płuca lub nadnercza), a 49,6% miało przerzuty do węzłów chłonnych. Większość pacjentów miała chorobę o dużej objętości (79,1%), a 20,9% miało chorobę o małej objętości. Wcześniejsze leczenie docetakselem zgłoszono u 16,0% pacjentów. Środki chroniące kości (bisfosfoniany lub denosumab) zastosowano u 24,1% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 23,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

W populacji BRCA zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie rPFS, ocenianego przez badacza, u pacjentów leczonych niraparybem i AAP, w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo i AAP. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w populacji BRCA przedstawiono w tabeli 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla rPFS i OS, ocenianych przez badacza w populacji BRCA przedstawiono odpowiednio, na wykresach 1 i 2.

Tabela 4: Wyniki skuteczności uzyskane w populacji BRCA w badaniu AMPLITUDE

Punkty końcowe	**Akeega+P[1] (N=191)**	**Placebo+AAP[1] (N=196)**
Przeżycie bez progresji choroby w badaniu radiograficznym[2]		
Zdarzenia	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Mediana (95% CI) czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	NE (41,20; NE)	25,99 (22,11; 41,17)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,515 (0,370; 0,717)	
wartość p	<0,0001	
Czas do progresji objawowej[3]		
Zdarzenia	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Mediana (95% CI) czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	NE (NE; NE)	NE (39,72; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,444 (0,290; 0,681)	
wartość p	0,0001	
Przeżycie całkowite[4]		
Zdarzenia	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Mediana (95% CI) czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	52,01 (44,98; NE)	47,61 (39,36; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,799 (0,576; 1,109)	

[1] P=prednizon lub prednizolon

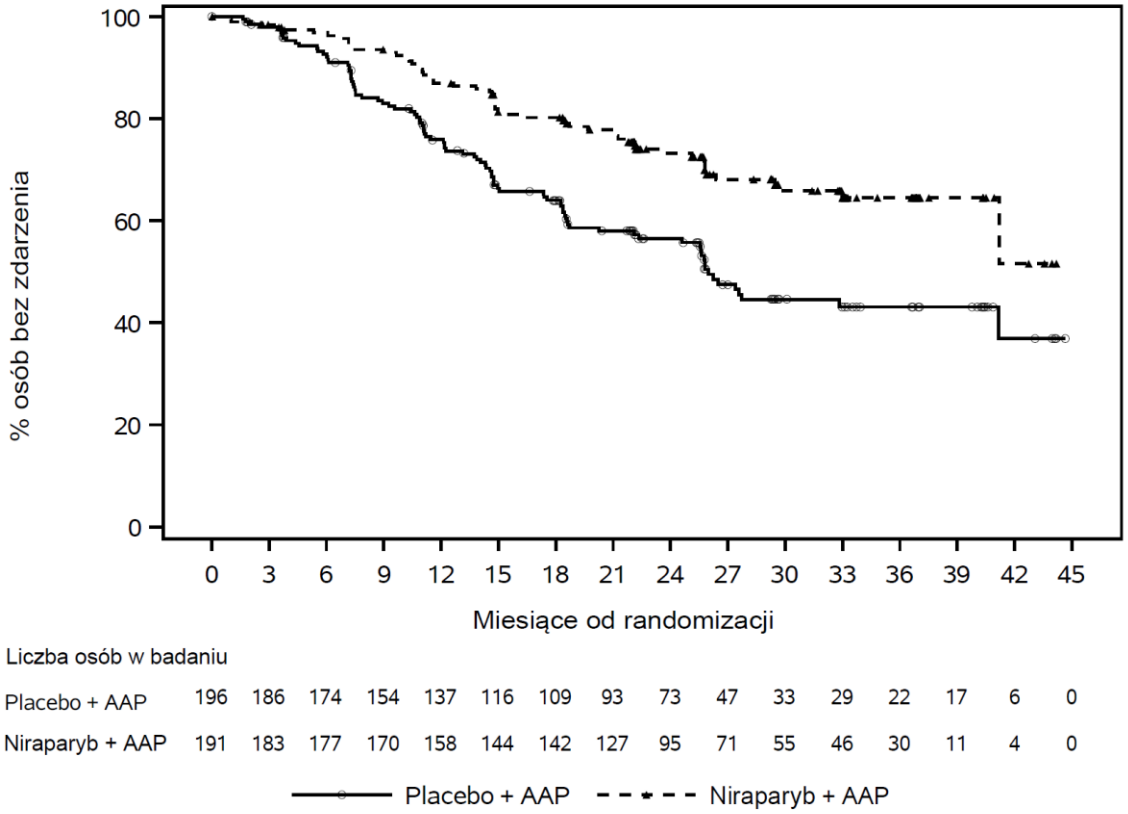
[2] Analiza pierwotna z datą odcięcia danych 7 stycznia 2025 r. i medianą czasu obserwacji wynoszącą 30,7 miesięcy.

[3] Pierwsza analiza pośrednia z datą odcięcia danych 7 stycznia 2025 r. i medianą czasu obserwacji wynoszącą 30,7 miesięcy.

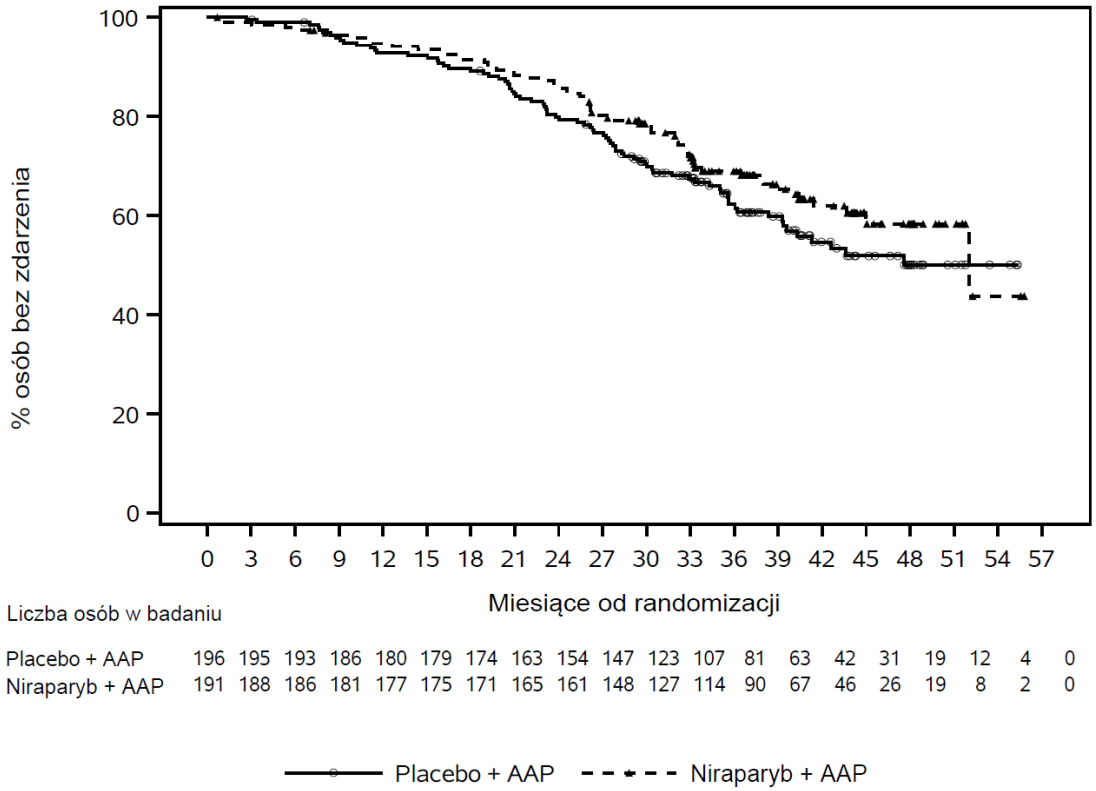
[4] Druga analiza pośrednia z datą odcięcia danych 3 października 2025 r. i medianą czasu obserwacji wynoszącą 40,4 miesięcy.

NE = nie do oszacowania

Wykres 1: **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji radiograficznej według badacza w populacji BRCA (badanie AMPLITUDE, analiza pierwotna)**



Wykres 2: **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite w populacji BRCA (badanie AMPLITUDE, druga analiza pośrednia)**



Pierwsza linia leczenia pacjentów z mCRPC z mutacjami genów BRCA 1/2
Badanie MAGNITUDE było wieloośrodkowym badaniem fazy 3., randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w którym oceniano leczenie z zastosowaniem skojarzenia niraparybu (200 mg) i octanu abirateronu (1000 mg) z dodatkiem prednizonu (10 mg) na dobę w porównaniu ze standardowym leczeniem AAP. Dane dotyczące skuteczności oparte są na kohorcie 1, która składała się z 423 pacjentów z mCRPC i wybranymi mutacjami genu HRR, którzy zostali randomizowani (1:1) do otrzymywania codziennie doustnie niraparybu i AAP (N=212) lub placebo i AAP (N=211). Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.

Do badania kwalifikowano pacjentów z mCRPC, którzy nie otrzymali wcześniejszej terapii systemowej z powodu mCRPC, z wyjątkiem krótkiego czasu wcześniejszego stosowania AAP (do 4 miesięcy) i stosowanej ADT. Próbki osocza, krwi i (lub) tkanki guza wszystkich pacjentów zostały zbadane za pomocą walidowanych testów sekwencjonowania następnej generacji w celu określenia statusu mutacji germinalnej i (lub) somatycznej HRR. Do badania włączono 225 osób z mutacją genów BRCA1/2 (113 otrzymywało produkt Akeega). Do badania włączono dodatkowo 198 pacjentów z mutacją genów innych niż BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 otrzymywało produkt Akeega).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji radiograficznej (rPFS) określone na podstawie ślepej, niezależnej, centralnej oceny radiologicznej (BICR) w oparciu o kryteria Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (zmiany miękkie i tkankowe) i Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (zmiany kostne). Jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności uwzględniono czas do progresji objawowej (TSP), czas do chemioterapii cytotoksycznej (TCC) oraz przeżycie całkowite (OS).

W populacji All HRR pierwotne wyniki skuteczności przy medianie obserwacji wynoszącej 18,6 miesięcy wykazały statystycznie istotną poprawę rPFS ocenianego za pomocą BICR z HR =0,729 (95% CI: 0,556, 0,956; p=0,0217).

W tabeli 5 podsumowano dane demograficzne i charakterystykę wyjściową chorych z BRCA włączonych do Kohorty 1 badania MAGNITUDE. Mediana PSA w momencie rozpoznania wynosiła 41,07 µg/l (zakres 01-12080). Wszyscy pacjenci w momencie rozpoczęcia badania mieli wynik w skali ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) równy 0 lub 1. U wszystkich pacjentów, u których nie wykonano wcześniej orchidektomii, kontynuowano terapię supresji androgenowej z użyciem analogu GnRH.

Tabela 5: Podsumowanie danych demograficznych i charakterystyki wyjściowej w badaniu MAGNITUDE Kohorta 1 (BRCA)

	Akeega+P[1] N=113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N=112 n (%)**	**Łącznie N=225 n (%)**
Wiek (lata)			
< 65	39 (34,5)	37 (33,0)	76 (33,8)
≥ 65-74	44 (38,9)	52 (46,4)	96 (42,7)
≥ 75	30 (26,5)	23 (20,5)	53 (23,6)
Mediana	67,0	68,0	68,0
Zakres	45-100	43-88	43-100
Rasa			
Kaukaska	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Azjatycka	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Czarna	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Nieznana	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Czynniki stratyfikacji			
Wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię opartą na taksanach	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Wcześniejsza ekspozycja na terapię ukierunkowaną na AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Wcześniejsze stosowanie AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Wyjściowa charakterystyka choroby			
Wynik w skali Gleasona ≥8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Zajęcie kości	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Choroba trzewna (wątroba, płuca, nadnercza, inne)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Stopień zaawansowania przerzutów w chwili rozpoznania (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediana czasu od wstępnej diagnozy do randomizacji (lata)	2,00	2,31	2,26
Mediana czasu od wystąpienia mCRPC do podania pierwszej dawki (lata)	0,27	0,28	0,27
Wynik w skali bólu BPI-SF na poziomie podstawowym (ostatni wynik przed pierwszą dawką) 0 1 do 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)
Ocena stanu sprawności wg ECOG 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71.4) 32 (28.6)	 149 (66.2) 76 (33.8)

[1] P=prednizon lub prednizolon

W analizie pierwotnej u osób z BRCA leczonych niraparybem z AAP, w porównaniu z osobami z BRCA leczonymi placebo z AAP, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę rPFS ocenianego

według BICR. Kluczowe wyniki skuteczności w populacji BRCA przedstawiono w tabeli 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla rPFS ocenianego według BICR w populacji BRCA przedstawiono na wykresie 3.

Tabela 6: Wyniki skuteczności z populacji BRCA w badaniu MAGNITUDE

Punkty końcowe	**Akeega+P[1] (N=113)**	**Placebo+AAP[1] (N=112)**
Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)[2]		
Progresja lub zgon (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediana, miesiące (95% CI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
wartość p	0,0014	
Przeżycie całkowite[3]		
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,788 (0,554; 1,120)	

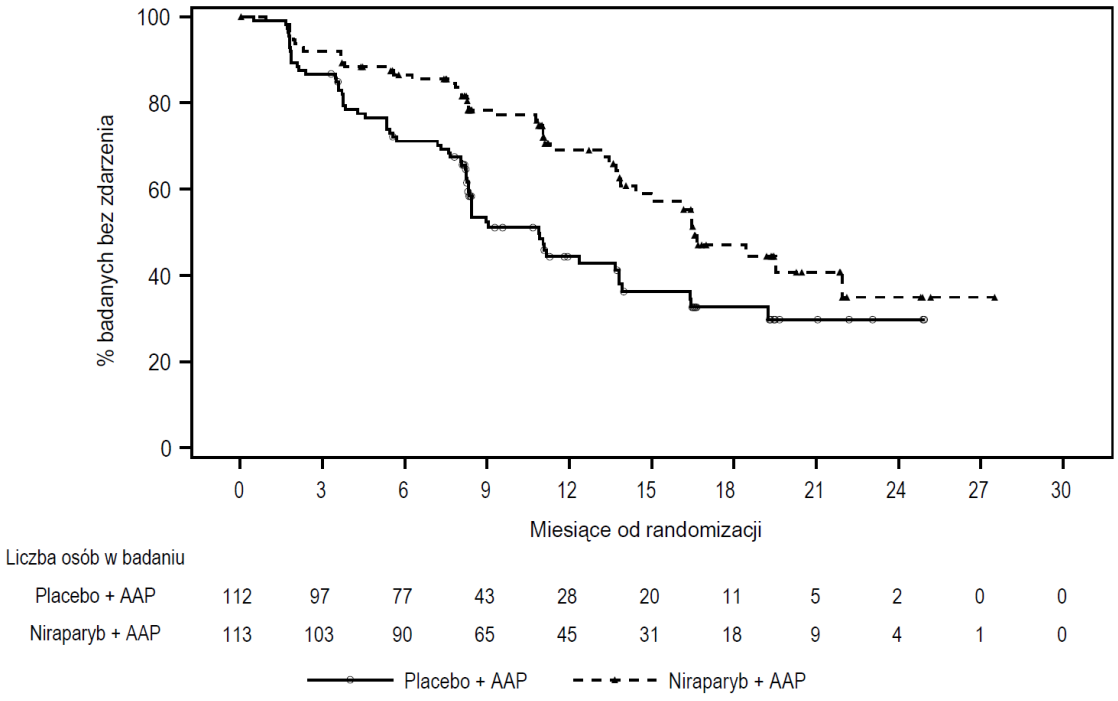
1 P=prednizon lub prednizolon

2 Analiza pierwotna/Analiza pośrednia (data odcięcia danych: 8 października 2021), z medianą czasu obserwacji 18,6 miesięcy

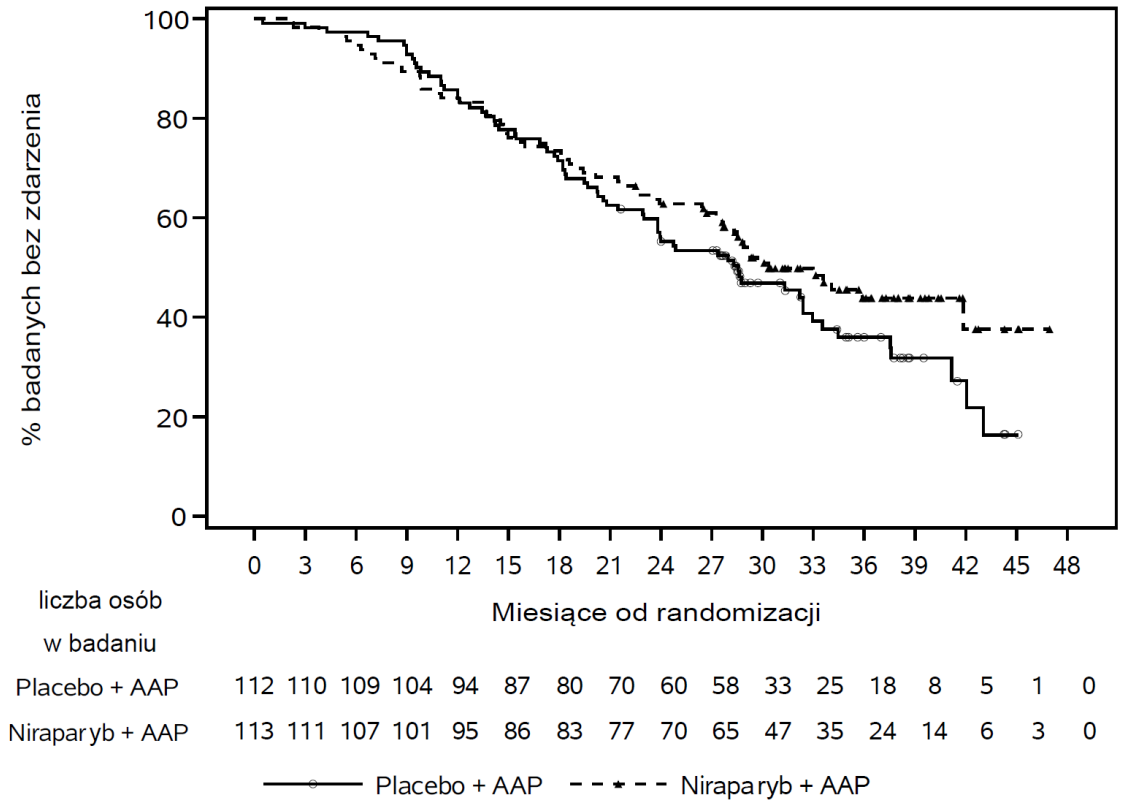
3 Końcowa analiza (data odcięcia danych: 15 maja 2023), z medianą czasu obserwacji 35,9 miesięcy

NE = Nie można oszacować

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera BICR przedstawiające przeżycie wolne od progresji radiograficznej w populacji BRCA (MAGNITUDE, analiza pierwotna)



Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (MAGNITUDE kohorta 1, BRCA, analiza końcowa)



Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Akeega we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu nowotwory złośliwe gruczołu krokowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie niraparybu i abirateronu nie ma wpływu na ekspozycję poszczególnych substancji. AUC i C_{max} są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg/500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników, w porównaniu do odpowiednich ekspozycji w monoterapii.

Wchłanianie
Akeega
U pacjentów z mCRPC, w warunkach na czczo i na zmodyfikowanym czczo, po podaniu wielokrotnych dawek tabletek Akeega, maksymalne stężenie w osoczu było osiągane w ciągu mediany 3 godzin dla niraparybu i mediany 1,5 godziny dla abirateronu.

W badaniu względnej biodostępności, maksymalna (C_{max}) i całkowita (AUC_{0-72h}) ekspozycja na abirateron u pacjentów z mCRPC (n=67) leczonych tabletkami powlekanymi Akeega o mniejszej mocy (2 x 50 mg/500 mg) była odpowiednio, o 33% i 22% większa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów (n=67) przyjmujących pojedyncze leki (100 mg niraparybu w kapsułkach i 4 x 250 mg octanu abirateronu w tabletkach) (patrz punkt 4.2). Zmienność międzyosobnicza (%CV) ekspozycji wynosiła odpowiednio, 80,4% i 72,9%. Ekspozycja na niraparyb była porównywalna pomiędzy tabletkami powlekanymi Akeega o mniejszej mocy i pojedynczymi produktami.

Niraparyb
Bezwzględna dostępność biologiczna niraparybu wynosi około 73%. Niraparyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednakże, ze względu na jego wysoką przyswajalność i biodostępność, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi hamującymi te transportery jest mało prawdopodobne.

Octan abirateronu
Octan abirateronu jest szybko przekształcany w warunkach *in vivo* do abirateronu (patrz punkt 5.1).

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [C_{max}] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie octanu abirateronu z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego octanu abirateronu nie wolno przyjmować razem z jedzeniem.

Dystrybucja
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pozorna objętość dystrybucji niraparybu i abirateronu wynosiła, odpowiednio, 1117 l i 25 774 l, co świadczy o szerokiej dystrybucji pozanaczyniowej.

Niraparyb
Niraparyb wiązał się umiarkowanie z białkami w ludzkim osoczu (83,0%), głównie z albuminami surowicy.

Octan abirateronu
Wiązanie ^{14}C abirateronu z białkami osocza w ludzkim osoczu wynosi 99,8%.

Metabolizm

Niraparyb

Niraparyb jest metabolizowany głównie przez karboksyloesterazy (CE), tworząc główny nieaktywny metabolit, M1. W badaniu bilansu masy, M1 i M10 (powstałe następnie glukuronidy M1) były głównymi krążącymi metabolitami. Nie ustalono potencjału hamowania CYP3A4 na poziomie jelitowym przy odpowiednich stężeniach niraparybu. Niraparyb słabo indukuje CYP1A2 w dużych stężeniach w warunkach *in vitro.*

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu znakowanego octanu ^{14}C-abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany przez karboksyesterazy do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Abirateron jest substratem CYP3A4 i sulfotransferazy 2A1 (SULT2A1). Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Spośród 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy. Abirateron jest inhibitorem enzymów metabolizujących leki w wątrobie - CYP2D6 i CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Akeega

Średnie t½ niraparybu i abirateronu podawanych w skojarzeniu wynosiły, odpowiednio, około 62 godziny i 20 godzin, a pozorne CL/F niraparybu i abirateronu wynosiły, odpowiednio, 16,7 l/h i 1673 l/h, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u osób z mCRPC.

Niraparyb

Niraparyb jest eliminowany głównie drogą wątrobowo-żółciową i nerkową. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg [^{14}C]-niraparybu, średnio 86,2% (zakres 71% do 91%) dawki zostało odzyskane w moczu i kale w ciągu 21 dni. Odzysk radioaktywny w moczu stanowił 47,5% (zakres 33,4% do 60,2%), a w kale 38,8% (zakres 28,3% do 47,0%) dawki. W zbiorczych próbkach zebranych w ciągu sześciu dni, 40,0% dawki zostało odzyskane w moczu głównie w postaci metabolitów, a 31,6% dawki zostało odzyskane w kale głównie w postaci niezmienionego niraparybu. Metabolit M1 jest substratem układu Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 i 2.

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu ^{14}C-abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej jest odzyskiwane w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio, około 55% i 22% podanej dawki).

Wpływ niraparybu lub abirateronu na transportery:

Niraparyb słabo hamuje glikoproteinę P (P-gp) z IC50=161 μM. Niraparyb jest inhibitorem BCRP, transportera kationów organicznych 1 (OCT1), MATE-1 i 2 z wartościami IC50 wynoszącymi, odpowiednio, 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM i ≤ 0,14 μM. Wykazano, że główne metabolity abirateronu, siarczan abirateronu i N-tlenek siarczanu abirateronu, hamują transporter wychwytu wątrobowego polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (ang. Organic Anion Transport Polypeptide 1B1, OATP1B1) i w konsekwencji mogą zwiększać ekspozycję w osoczu produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Nie ma dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje oparte na transporterze OATP1B1.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb sam lub niraparyb/AA w skojarzeniu, łagodne zaburzenia czynności wątroby (kryteria NCI-ODWG, n=231) nie wpływały na ekspozycję niraparybu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nowotworami, w którym zastosowano kryteria NCI-ODWG do klasyfikacji stopnia zaburzeń czynności wątroby, AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n=8) była 1,56 (90% CI: 1,06 do 2,30) razy większa niż AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=9) po podaniu pojedynczej dawki 300 mg.

Farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi (n = 8) lub umiarkowanymi (n=8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A i B wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg zwiększyła się w przybliżeniu 1,11-krotnie i 3,6-krotnie, odpowiednio, u osób z łagodnymi i umiarkowanymi, istniejącymi wcześniej, zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej ciężkimi (n=8) zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyło się około 7-krotnie, a frakcja wolnego leku wzrosła 1,8-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali sam niraparyb lub niraparyb/AA w skojarzeniu, pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-90 ml/min, n=337) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=114) zaburzeniami czynności nerek mieli łagodnie zmniejszony klirens niraparybu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (do 13% większa ekspozycja w łagodnych zaburzeniach czynności nerek i o 13–40% większa ekspozycja w umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek).

Farmakokinetykę abirateronu porównywano u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ustabilizowanych dializoterapią (n=8) w porównaniu z dopasowanymi osobami kontrolnymi z prawidłową czynnością nerek (n=8). Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg nie zwiększyła się u osób ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Masa ciała, wiek i rasa
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb lub sam octan abirateronu w skojarzeniu:

- Masa ciała nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na niraparyb (zakres masy ciała: 43,3-165 kg) i abirateron (zakres masy ciała: 56,0-135 kg).
- Wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę niraparybu (przedział wiekowy 45-90 lat) i abirateronu (przedział wiekowy 19-85 lat).
- Nie ma wystarczających danych, aby wnioskować o wpływie rasy na farmakokinetykę niraparybu i abirateronu.

Populacja dzieci i młodzieży
Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki produktu Akeega u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Akeega
Nie przeprowadzono badań nieklinicznych produktu Akeega. Dane dotyczące toksyczności nieklinicznej opierają się na wynikach badań z osobnym podawaniem niraparybu i octanu abirateronu.

Niraparyb
W warunkach *in vitro* niraparyb hamował transporter dopaminy w stężeniach poniżej poziomów ekspozycji u ludzi. U myszy pojedyncze dawki niraparybu zwiększały wewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy i metabolitów w korze mózgowej. Zmniejszoną aktywność lokomotoryczną zaobserwowano w jednym z dwóch badań z zastosowaniem pojedynczej dawki u myszy. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Nie zaobserwowano wpływu na parametry behawioralne i (lub) neurologiczne w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów przy szacowanych poziomach ekspozycji w OUN zbliżonych do oczekiwanych poziomów ekspozycji terapeutycznej lub niższych.

Zmniejszenie spermatogenezy obserwowano zarówno u szczurów, jak i psów przy poziomie ekspozycji poniżej terapeutycznych poziomów ekspozycji i było ono w znacznym stopniu odwracalne w ciągu czterech tygodni od zaprzestania dawkowania.

Niraparyb nie był mutagenny w teście odwrotnej mutacji bakteryjnej (Ames), ale był klastogenny w teście aberracji chromosomalnych u ssaków w warunkach *in vitro* oraz w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura w warunkach *in vivo*. Ta klastogenność jest zgodna z niestabilnością genomową wynikającą z podstawowej farmakologii niraparybu i wskazuje na potencjalną genotoksyczność u ludzi.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej niraparybu.

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości niraparybu.

Octan abirateronu
We wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. Skutkiem tego występowało zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni.

W badaniach nad płodnością, zarówno u samców jak i samic szczurów, octan abirateronu zmniejszał płodność, co było całkowicie odwracalne w ciągu 4 do 16 tygodni od zaprzestania podawania octanu abirateronu.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów, octan abirateronu wpływał na ciążę, m.in. skutkował zmniejszeniem masy płodu i przeżycia. Stwierdzano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, chociaż octan abirateronu nie był teratogenny.

W tych badaniach płodności i toksycznego wpływu na rozwój, przeprowadzonych na szczurach, wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych, stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości. Octan abirateronu nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości u szczurów, octan abirateronu zwiększał częstość występowania nowotworów komórek interstycjalnych w jądrach. To odkrycie uważa się za związane z działaniem farmakologicznym abirateronu i specyficzne dla szczurów. Octan abirateronu nie był rakotwórczy u samic szczurów.

Ocena ryzyka dla środowiska
Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że octan abirateronu może stanowić zagrożenie dla wód powierzchniowych, wód gruntowych i osadów (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu laurylosiarczan
Glicerolu monokaprylokapronian
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu laurylosiarczan
Glicerolu monokaprylokapronian
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde 28-dniowe opakowanie kartonowe zawiera 56 tabletek powlekanych w dwóch tekturowych opakowaniach typu portfel, z których każde zawiera 28 tabletek powlekanych w blistrze z PVdC/PE/PVC z aluminiową folią do wyciskania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

W oparciu o mechanizm działania, ten produkt leczniczy może działać szkodliwie na płód. Dlatego kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę powinny dotykać produkt Akeega używając środków ochronnych, np. rękawiczek (patrz punkt 4.6).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2023 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.03.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.