

SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety
Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát niraparib-tosilátu, odpovídající 50 mg niraparibu, a 500 mg abirateron-acetátu, odpovídající 446 mg abirateronu.

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát niraparib-tosilátu, odpovídající 100 mg niraparibu, a 500 mg abirateron-acetátu, odpovídající 446 mg abirateronu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 241 mg laktózy (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Akeega 50 mg/500 mg potahované tablety

Žlutavě oranžové až žlutavě hnědé, oválné potahované tablety (22 mm x 11 mm), s vyraženým „N 50 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Oranžové, oválné potahované tablety (22 mm x 11 mm), s vyraženým „N 100 A“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Akeega je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- v kombinaci s androgen deprivací (ADT) k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) a mutacemi genu BRCA 1/2 (zárodečné a/nebo somatické).
- k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím, kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer) a mutacemi genu BRCA 1/2 (zárodečné a/nebo somatické), u kterých není klinicky indikována chemoterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Akeega spolu s prednisonem nebo prednisolonem má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty.

Před zahájením léčby přípravkem Akeega u dospělých pacientů:

- s mHSPC je nutno pomocí validované testovací metody stanovit pozitivní stav BRCA (viz bod 5.1)
- s mCRPC je nutno pomocí validované testovací metody stanovit pozitivní stav BRCA (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku Akeega je 200 mg/1 000 mg (dvě tablety obsahující 100 mg niraparibu/500 mg abirateron-acetátu) jako jedna denní dávka podávaná každý den v přibližně stejnou dobu (viz „Způsob podání“ níže). Ke snížení dávky je k dispozici tableta 50 mg/500 mg.

U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, musí během léčby pokračovat farmakologická kastrace pomocí analoga hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH).

Dávkování prednisonu nebo prednisolonu

Při mHSPC se přípravek Akeega užívá s 5 mg prednisonu nebo prednisolonu denně. Při mCRPC se přípravek Akeega užívá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Délka léčby

Pacienti mají být léčeni až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud je vynechána dávka přípravku Akeega, prednisonu nebo prednisolonu, je třeba ji užít co nejdříve ve stejný den, přičemž následující den se pokračuje dle normálního schématu. K nahrazení vynechané dávky se nesmějí užívat další tablety.

Úpravy dávky při nežádoucích účincích

Nehematologické nežádoucí účinky

U pacientů, u kterých se vyvinou nehematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 , se má léčba přerušit a zavést vhodná léčba (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Akeega se nemá obnovit, dokud se příznaky toxicity neupraví na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Hematologické nežádoucí účinky

U pacientů, u kterých se vyvine hematologická toxicita stupně ≥ 3 nebo netolerovatelná hematologická toxicita, se má podávání přípravku Akeega spíše přerušit, než úplně ukončit a má se zvážit podpůrná léčba. Přípravek Akeega se má vysadit trvale, pokud se hematologická toxicita během 28 dní přerušení léčby nevrátí na přijatelnou úroveň.

Doporučení ohledně úpravy dávky při trombocytopenii a neutropenii jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky při trombocytopenii a neutropenii

Stupeň 1	Beze změny, zvažte sledování jednou za týden.
Stupeň 2	Sledování nejméně jednou za týden a zvažte vysazení přípravku Akeega do zotavení na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty. ¹ Při opětovném nasazení přípravku Akeega se doporučuje sledování jednou za týden po dobu 28 dní od opětovné zahajovací dávky.
Stupeň ≥ 3	Přípravek Akeega vysadte a pacienta sledujte nejméně jednou týdně, dokud se počty trombocytů a neutrofilů nevrátí na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty. ¹

	Poté přípravek Akeega znovu nasadíte nebo, pokud je to opodstatněné, použijte dvě tablety o nižší síle (50 mg/500 mg). Po dobu 28 dní po opětovném zahájení podávání se doporučuje sledovat krevní obraz jednou za týden nebo podávat dávky o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg). Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater.
Druhý výskyt stupně ≥ 3	Přípravek Akeega vysadíte a pacienta sledujete nejméně jednou týdně, dokud se počty trombocytů a/nebo neutrofilů nevrátí na stupeň 1. Další léčba se má znovu zahájit dvěma tabletami o nižší síle (50 mg/500 mg). Po dobu 28 dní po obnovení léčby přípravkem Akeega o nižší síle se doporučuje sledování jednou za týden. Při nasazování dávky o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg) nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater. Pokud již pacient užívá tablety přípravku Akeega o nižší síle (50 mg/500 mg), zvažte ukončení léčby.
Třetí výskyt stupně ≥ 3	Léčbu trvale ukončete.

¹ V době přerušení léčby přípravkem Akeega může lékař zvážit podávání abirateron-acetátu a prednisonu nebo prednisolonu a může je podávat k udržení denní dávky abirateron-acetátu (viz Souhrn údajů o přípravku s obsahem abirateron-acetátu).

Další podávání přípravku Akeega lze obnovit, pouze pokud se toxicita v důsledku trombocytopenie a neutropenie zlepší na stupeň 1 nebo se obnoví výchozí stav. Léčbu lze obnovit přípravkem Akeega o nižší síle 50 mg/500 mg (2 tablety). Nejčastější nežádoucí účinky viz bod 4.8.

Při anemii stupně ≥ 3 se přípravek Akeega má vysadit a má se poskytnout podpůrná léčba, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤ 2 . Pokud anemie přetrvává, má se na základě klinického posouzení zvážit snížení dávky (dvě tablety 50 mg/500 mg). Doporučené úpravy dávky při anemii jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při anemii

Stupeň 1	Beze změny, zvažte sledování jednou za týden.
Stupeň 2	Po dobu 28 dní sledování nejméně jednou za týden, pokud výchozí anemie byla stupně ≤ 1 .
Stupeň ≥ 3	Do zotavení na stupeň ≤ 2 přípravek Akeega vysadíte ¹ a poskytněte podpůrnou léčbu se sledováním nejméně jednou za týden. Pokud anemie přetrvává, na základě klinického posouzení se má zvážit snížení dávky [dvě tablety o nižší síle (50 mg/500 mg)]. Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater.
Druhý výskyt stupně ≥ 3	Přípravek Akeega vysadíte, poskytněte podpůrnou léčbu a sledujte nejméně jednou za týden, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤ 2 . Další léčba se má opětovně zahájit dvěma tabletami o nižší síle (50 mg/500 mg) .

	Po dobu 28 dní po obnovení léčby přípravkem Akeega o nižší síle se doporučuje sledování jednou za týden. Při nasazování dávky o nižší síle nahlédněte do části „Doporučené sledování“ uvedené níže, kde jsou další informace týkající se funkce jater. Pokud již pacient tablety přípravku Akeega o nižší síle (50 mg/500 mg) užíval, zvažte ukončení léčby.
Třetí výskyt stupně ≥ 3	Na základě klinického posouzení zvažte ukončení léčby přípravkem Akeega.

¹ V době přerušení léčby přípravkem Akeega může lékař zvážit podávání abirateron-acetátu a prednisonu nebo prednisolonu a může je podávat k udržení denní dávky abirateron-acetátu (viz Souhrn údajů o přípravku s obsahem abirateron-acetátu).

Hepatotoxicita

U pacientů, u kterých dojde k rozvoji hepatotoxicity stupně ≥ 3 (zvýšení alaninaminotransferázy [ALT] nebo zvýšení aspartátaminotransferázy [AST] nad pětinašobek horní hranice normálu [ULN]), je třeba léčbu přípravkem Akeega přerušit a pečlivě sledovat jaterní funkce (viz bod 4.4).

K obnovení léčby může dojít pouze poté, co se hodnoty jaterních testů pacienta vrátí na výchozí hodnoty, a to při snížené dávce jedna tableta přípravku Akeega o obvyklé síle (odpovídající 100 mg niraparibu/500 mg abirateron-acetátu). U pacientů, kteří jsou opětovně léčeni, se mají sledovat hladiny sérových aminotransferáz nejméně každé dva týdny po dobu tří měsíců, a poté každý měsíc. Pokud se hepatotoxicita při snížené dávce 100 mg/500 mg denně (1 tableta) objeví znovu, má se léčba přípravkem Akeega ukončit.

Pokud se u pacienta během léčby přípravkem Akeega vyvine závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobek ULN), musí se léčba trvale ukončit.

Přípravek Akeega vysaďte trvale u pacientů, u kterých dojde současně ke zvýšení ALT na více než 3násobek ULN a celkového bilirubinu na více než 2násobek ULN, a to za nepřítomnosti obstrukce žlučových cest nebo jiných příčin odpovědných za současné zvýšení (viz bod 4.4).

Doporučené sledování

Kompletní vyšetření krevního obrazu se má provést před zahájením léčby, jednou týdně po dobu prvního měsíce, jednou za dva týdny po dobu dalších dvou měsíců, jednou měsíčně během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu zbývajících léčby, aby se sledovaly klinicky významné změny kteréhokoli z hematologických parametrů (viz bod 4.4).

Sérové aminotransferázy a celkový bilirubin se mají měřit před zahájením léčby, jednou za dva týdny po dobu prvních tří měsíců léčby a následně jednou měsíčně během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby. Při nasazování přípravku Akeega v dávkách o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg) po přerušení podávání se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování. Sérový draslík se má sledovat jednou měsíčně po dobu prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby (viz bod 4.4).

Krevní tlak se má sledovat každý týden po dobu prvních dvou měsíců, každý měsíc během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu trvání léčby.

U pacientů se stávající hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se hypokalemie vyvine během léčby přípravkem Akeega, zvažte udržování hladiny draslíku $\geq 4,0$ mM.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se stávající lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky. O klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek přípravku Akeega, pokud se podává pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třída B nebo C dle Childa a Pugh), nejsou žádné údaje. Není možné předvídat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, u kterých by přínos jednoznačně převážil nad možným rizikem, je třeba používání přípravku Akeega pečlivě posoudit (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je přípravek Akeega kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, i když u středně těžké poruchy funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat nežádoucí příhody kvůli možnému zvýšení expozice niraparibu. O používání přípravku Akeega u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin podstupujících hemodialýzu nejsou k dispozici žádné údaje. Přípravek Akeega se může používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pouze tehdy, pokud přínos převáží nad potenciálním rizikem a u pacientů se mají pečlivě sledovat renální funkce a nežádoucí příhody (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Akeega u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Akeega je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně. Přípravek Akeega se má užívat nalačno, nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (viz bod 5.2). K optimální absorpci se tablety přípravku Akeega musí polykat celé a zapíjet vodou, nesmějí se lámat, drtit ani žvýkat.

Opatření, která je třeba učinit před zacházením s přípravkem nebo před jeho podáním

Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku musí při zacházení s tabletami používat rukavice (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Těžká porucha funkce jater [třída C dle Childa a Pugh (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].

Přípravek Akeega plus prednison nebo prednisolon je kontraindikován v kombinaci s léčbou 223-Ra.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologické nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Akeega byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anemie a neutropenie) (viz bod 4.2).

Ke sledování klinicky významných změn jakéhokoli hematologického parametru v průběhu léčby se doporučuje stanovovat kompletní krevní obraz každý týden během prvního měsíce léčby, každé dva týdny během dalších dvou měsíců a následně každý měsíc během prvního roku a potom každý druhý měsíc po dobu zbývající léčby (viz bod 4.2).

Na základě individuálních laboratorních hodnot může být ve druhém měsíci potřebné sledování každý týden.

Pokud se u pacienta vyvine závažná přetrvávající hematologická toxicita, včetně pancytopenie, která se během 28 dní po vysazení neupraví, musí se léčba přípravkem Akeega ukončit.

Kvůli riziku trombocytopenie se u pacientů užívajících přípravky Akeega musí jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují počty trombocytů, používat s opatrností (viz bod 4.8).

Při nasazování přípravku Akeega v dávkách o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg) po přerušení podávání z důvodu hematologických nežádoucích účinků se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování (viz bod 4.2)

Hypertenze

Přípravek Akeega může vyvolat hypertenzi, přičemž stávající hypertenze se před zahájením léčby přípravkem Akeega musí odpovídajícím způsobem léčit. Krevní tlak je během léčby přípravkem Akeega nutno dva měsíce sledovat nejméně jednou týdně, pak první rok každý měsíc a poté každý druhý měsíc.

Hypokalemie, retence tekutin a kardiovaskulární nežádoucí účinky způsobené vzestupem mineralokortikoidů

Přípravek Akeega může vyvolat hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) v důsledku zvýšených hladin mineralokortikoidů vyplývajících z inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Současné podávání kortikosteroidu potlačuje stimulaci adrenokortikotropním hormonem (ACTH), což vede ke snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Při léčbě pacientů, jejichž základní nemoci mohou být zhoršeny hypokalemií (např. pacienti užívající srdeční glykosidy) nebo retencí tekutin (např. pacienti se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, nedávným infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin), je nutná opatrnost. U pacientů s hypokalemií související s léčbou přípravkem Akeega bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Hypokalemie a retence tekutin se mají korigovat a kontrolovat.

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. se srdečním selháním nebo se srdečními příhodami, jako je ischemická choroba srdeční, v anamnéze) se má léčit srdeční selhání a optimalizovat srdeční funkce. Retence tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní edém) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání se mají sledovat každé dva týdny po dobu tří měsíců, pak každý měsíc a abnormality se mají korigovat. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze se přípravek Akeega má používat s opatrností.

U pacientů léčených přípravkem Akeega se má optimalizovat léčba srdečních rizikových faktorů (včetně hypertenze, dyslipidemie a diabetu) a u těchto pacientů se mají sledovat známky a příznaky srdečního onemocnění.

Abirateron-acetát, složka přípravku Akeega, zvyšuje hladiny mineralokortikoidů a přináší riziko kardiovaskulárních příhod. Nadbytek mineralokortikoidů může vyvolat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Expozice předchozí ADT a vyšší věk jsou dalšími riziky kardiovaskulární morbidity a mortality. Ze studie AMPLITUDE a MAGNITUDE byli vyloučeni pacienti s klinicky významným onemocněním

srdce, doloženým infarktem myokardu, arteriálními a žilními trombotickými příhodami v posledních 6 měsících, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo srdečním selháním NYHA třídy II až IV nebo naměřenou srdeční ejekční frakcí < 50 %. Pacienti se srdečním selháním v anamnéze mají být klinicky optimalizováni a musí být zavedena příslušná léčba příznaků. Pokud dojde ke klinicky významnému poklesu srdečních funkcí, má se zvážit vysazení přípravku Akeega.

Infekce

Jak ve studii AMPLITUDE, tak ve studii MAGNITUDE se u pacientů léčených přípravkem Akeega častěji vyskytovaly závažné infekce s fatálními následky, včetně infekcí covid-19. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce. Závažné infekce se mohou objevit při absenci neutropenie a/nebo leukopenie.

Plicní embolie (PE)

Jak ve studii AMPLITUDE, tak ve studii MAGNITUDE byly u pacientů léčených přípravkem Akeega hlášeny případy PE s vyšší četností v porovnání s kontrolou. U pacientů s PE nebo žilní trombózou v předchozí anamnéze může být vyšší riziko dalšího výskytu. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na klinické známky a příznaky PE. Pokud se klinické známky PE objeví, mají být pacienti ihned vyšetřeni a má následovat příslušná léčba.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)

PRES je vzácná, reverzibilní neurologická porucha, která se může prezentovat rychle se rozvíjejícími příznaky, včetně epileptických záchvatů, bolestí hlavy, změněným duševním stavem, poruchami vidění nebo kortikální slepotou se související hypertenzí nebo bez ní. Potvrzení diagnózy PRES vyžaduje vyšetření mozku zobrazovací metodou, nejlépe magnetickou rezonancí (MRI).

Byly hlášeny případy PRES u pacientek léčených 300 mg niraparibu (složka přípravku Akeega) v monoterapii u populace s rakovinou ovarií. Jak ve studii AMPLITUDE, tak ve studii MAGNITUDE nebyly u populace pacientů s karcinomem prostaty léčené 200 mg niraparibu žádné případy PRES hlášeny.

V případě výskytu PRES se má léčba přípravkem Akeega trvale ukončit a zahájit příslušná léčba.

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

Hepatotoxicita byla shledána důležitým identifikovaným rizikem abirateron-acetátu, což je složka přípravku Akeega. Mechanismus hepatotoxicity abirateron-acetátu není plně rozpoznán. Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (klasifikace NCI) a pacienti s třídou B a C dle Childa a Puga byly ze studií kombinovaného přípravku Akeega vyloučeni.

Ve všech klinických studiích s přípravkem Akeega bylo riziko hepatotoxicity potlačeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami testů jaterních funkcí (sérový celkový bilirubin > 1,5 × ULN nebo přímý bilirubin > 1 × ULN a AST nebo ALT > 3 × ULN).

V klinických studiích se objevilo výrazné zvýšení jaterních enzymů, což vedlo k přerušení léčby nebo jejímu úplnému vysazení, i když k těmto jevům nedocházelo příliš často (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno změřit hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu, a ty během prvních tří měsíců léčby měřit každé dva týdny, následně každý měsíc během prvního roku a pak během trvání léčby každý druhý měsíc. Při nasazování přípravku Akeega v dávkách o nižší síle (dvě tablety 50 mg/500 mg) po přerušení se má každé dva týdny sledovat funkce jater po dobu šesti týdnů z důvodu rizika zvýšené expozice abirateronu (viz bod 5.2), a to před obnovením pravidelného sledování. Pokud se objeví klinické příznaky nebo známky ukazující na hepatotoxicitu, musí se sérové aminotransferázy změřit ihned. Rozvoj zvýšených aminotransferáz u pacientů léčených přípravkem Akeega se má řešit bezodkladně přerušením

léčby. Pokud ALT nebo AST kdykoli stoupne nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přípravkem Akeega přerušit a pečlivě sledovat jaterní funkce. K obnovení léčby může dojít pouze poté, co se testy jaterních funkcí vrátí na pacientovu výchozí úroveň a při snížené dávce (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenými ALT nebo AST na $>20 \times$ ULN se léčba musí trvale ukončit. Léčba se musí trvale ukončit u pacientů, u kterých se vyvine souběžné zvýšení ALT na $>3 \times$ ULN a celkového bilirubinu na $>2 \times$ ULN za nepřítomnosti obstrukce žlučových cest nebo jiných příčin odpovědných za souběžné zvýšení.

Pokud se u pacientů kdykoli během léčby vyvine závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobek ULN), musí se léčba přípravkem Akeega trvale ukončit.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; nejsou tedy k dispozici žádné údaje podporující používání přípravku Akeega u této populace.

Bylo prokázáno, že středně těžká porucha funkce jater (třída B dle Childa a Pughu nebo jakýkoli výskyt AST a celkový bilirubin $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN) zvyšuje systémovou expozici abirateronu a niraparibu (viz bod 5.2). O klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek přípravku Akeega při podávání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, u kterých by přínos jednoznačně převážil nad možným rizikem, je třeba používání přípravku Akeega pečlivě posoudit (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Akeega se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Hypoglykemie

Při podávání abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) plus prednison nebo prednisolon pacientům se stávajícím diabetem léčeným pioglitazonem nebo repaglinidem (metabolizovány prostřednictvím CYP2C8) byly hlášeny případy hypoglykemie (viz bod 4.5). Proto je nutno u pacientů s diabetem sledovat krevní cukr.

Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukemie (MDS/AML)

Ve studiích karcinomu vaječníků byly u pacientek léčených 300 mg niraparibu (složka přípravku Akeega) hlášeny MDS/AML, včetně fatálních případů.

Jak ve studii AMPLITUDE, tak ve studii MAGNITUDE byly u pacientů s karcinomem prostaty léčených 200 mg niraparibu a 1 000 mg abirateron-acetátu plus prednison nebo prednisolon hlášeny MDS/AML včetně fatálních případů.

Při podezření na MDS/AML nebo při dlouhotrvajících hematologických toxicitách, které se po přerušení léčby nebo snížení dávky neupraví, musí být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření. Pokud se MDS/AML potvrdí, léčba přípravkem Akeega se má trvale ukončit a pacient se má adekvátně léčit.

Vysazování kortikosteroidu a řešení stresových situací

Pokud se u pacientů vysazuje prednison nebo prednisolon, doporučuje se opatrnost a sledování s ohledem na adrenokortikální nedostatečnost. Pokud se přípravek Akeega po vysazení kortikosteroidů podává dál, musí být pacienti sledováni s ohledem na příznaky nadbytku mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů léčených prednisonem nebo prednisolonem, kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být před stresovou situací, během ní a po ní indikováno zvýšení dávky kortikosteroidů.

Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může objevit snížení kostní denzity. Podávání abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) v kombinaci s glukokortikoidem může tento účinek zesílit.

Zvýšené fraktury a mortalita při kombinaci s radium (223-Ra) dichloridem

Léčba přípravkem Akeega spolu s prednisonem nebo prednisolonem v kombinaci s léčbou pomocí 223-Ra je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů s karcinomem prostaty, jak bylo pozorováno v klinických studiích abirateron-acetátu, složkou přípravku Akeega.

Doporučuje se, aby následná léčba pomocí 223-Ra nebyla zahajována nejméně pět dní po posledním podání přípravku Akeega v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.

Hyperglykemie

Používání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykemii, proto se u pacientů s diabetem musí monitorovat hladiny krevního cukru.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených přípravkem Akeega byly pozorovány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Ve studiích abirateron-acetátu (složka přípravku Akeega) v monoterapii se většina případů vyvinula během prvních šesti měsíců léčby a po vysazení abirateron-acetát došlo k zotavení. U pacientů současně léčených léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Během léčby je nutno se vyhybat silným induktorům CYP3A4, ledaže by neexistovala jiná terapeutická alternativa, a to kvůli riziku snížené expozice abirateronu (viz bod 4.5).

Laktóza a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

S přípravkem Akeega nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící lékové interakce. Interakce, které byly zjištěny ve studiích jednotlivých složek přípravku Akeega (niraparib nebo abirateron-acetát) určují interakce, které se mohou objevit u přípravku Akeega.

Účinky jiných léčivých přípravků na niraparib nebo abirateron-acetát

Induktory a inhibitory CYP3A4

Abirateron je substrátem CYP3A4. V klinické studii u zdravých subjektů předléčených rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC_∞ abirateronu snížila o 55 %. Během léčby přípravkem Akeega je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin,

karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]), pokud existuje jiná terapeutická alternativa (viz bod 4.4).

V samostatné klinické studii u zdravých subjektů nemělo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku abirateronu klinicky významný účinek.

Účinky niraparibu nebo abirateron-acetátu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP2D6

Abirateron je inhibitorem CYP2D6. V klinické studii s cílem stanovit účinky abirateron-acetátu plus prednisonu (AAP) na jednu dávku substrátu CYP2D6 dextromethorfanu byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9krát. AUC₂₄ dextromethorfanu, což je aktivní metabolit dextromethorfanu, se zvýšila přibližně o 33 %. U léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem metabolizovaných prostřednictvím CYP2D6 se má zvážit snížení dávky. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol.

Substráty CYP2C8

Abirateron je inhibitorem CYP2C8. V klinické studii u zdravých subjektů byla AUC pioglitazonu, substrátu CYP2C8, zvýšena o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktivní metabolity pioglitazonu, byly v obou případech sníženy o 10 %, pokud se pioglitazon podával spolu s jednou dávkou 1 000 mg abirateron-acetátu. Kvůli abirateron-acetátové složce se u pacientů mají sledovat příznaky toxicity související se substrátem CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, pokud se používají současně s přípravkem Akeega. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP2C8 zahrnují pioglitazon a repaglinid (viz bod 4.4).

Farmakodynamické interakce

Přípravek Akeega s vakcínami nebo imunosupresivy nebyl studován.

Údaje o niraparibu, v kombinaci s cytotoxickými léčivými přípravky, jsou omezené. Pokud se přípravek Akeega používá v kombinaci s živými nebo atenuovanými vakcínami, imunosupresivy nebo jinými cytotoxickými léčivými přípravky, je nutná opatrnost.

Používání s přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT

Jelikož androgen deprivační léčba může prodlužovat interval QT, doporučuje se při podávání přípravku Akeega s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které jsou schopny navodit torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd., opatrnost.

Užívání se spironolaktonem

Spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem Akeega se nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou složky přípravku Akeega nebo jejich metabolity přítomny ve spermatu.

Během léčby přípravkem Akeega a čtyři měsíce po jeho poslední dávce:

- vyžaduje se použití kondomu, pokud má pacient pohlavní styk s těhotnou ženou.

- pokud má pacient pohlavní styk se ženou ve fertilním věku, vyžaduje se použití kondomu spolu s další účinnou antikoncepční metodou.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Přípravek Akeega není určen k používání u žen (viz bod 4.3).

O používání přípravku Akeega u těhotných žen nejsou žádné údaje. Přípravek Akeega má na základě mechanismu účinku obou složek a zjištění ze studií na zvířatech provedených s abirateron-acetátem potenciál způsobit poškození plodu. S niraparibem nebyly vývojové a reprodukční toxikologické studie na zvířatech provedeny (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Akeega není určen k podávání ženám.

Fertilita

Ohledně fertility nejsou k přípravku Akeega k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech byla samčí fertilita u niraparibu nebo abirateron-acetátu snížena, nicméně tyto účinky byly po ukončení ošetřování reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Akeega má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů, kteří užívají přípravek Akeega se může objevit astenie, únava, závratě nebo obtíže se soustředěním. Pacienti mají být při řízení nebo obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Akeega je založen na sloučených údajích ze dvou klinických hodnocení fáze 3 u 559 pacientů (AMPLITUDE [n=347] a kohorta 1 studie MAGNITUDE [n=212]). Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů vyskytujícími se u >10 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP byly anémie (51,9 %), hypertenze (40,1 %), únava (39,7 %), muskuloskeletální bolest (35,8 %), zácpa (34,7 %), nauzea (28,6 %), hypokalemie (22,0 %), trombocytopenie (20,9 %), neutropenie (19,7 %), edém (18,1 %), infekce dýchacích cest (17,7 %), dušnost (16,6 %), zvracení (15,7 %), snížená chuť k jídlu (15,0 %), leukopenie (14,5 %), nával horka (14,1 %), závrat' (14,0 %), snížení tělesné hmotnosti (14,0 %), bolest břicha (13,4 %), hyperglykemie (13,4 %), insomnie (13,1 %), průjem (12,3 %), lymfopenie (12,2 %), bolest hlavy (12,0 %), zvýšení kreatininu v krvi (11,8 %), infekce močových cest (11,8 %) a kašel (10,4 %). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky stupně 3 až 4 byly anémie (29,7 %), hypertenze (22,7 %), hypokalemie (9,3 %), neutropenie (8,4 %), trombocytopenie (7,5 %) a lymfopenie (5,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže jsou podle kategorie frekvence uvedeny nežádoucí účinky pozorované v průběhu klinických studií. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	velmi časté	infekce dýchacích cest ¹ , infekce močových cest ²
	časté	pneumonie, gastrointestinální infekce ³ , sepse ⁴
	méně časté	kožní infekce ⁵ , konjunktivitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	méně časté	myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
	není známo	pancytopenie ⁶
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita ⁷
Endokrinní poruchy	není známo	adrenální insuficience ⁸
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hyperglykemie
	časté	poruchy metabolismu lipidů ⁹
Psychiatrické poruchy	velmi časté	nespavost
	časté	deprese, úzkost, stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	velmi časté	závrat, bolest hlavy
	časté	letargie, kognitivní porucha dysgeuzie ¹⁰
	není známo	syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES) ⁶
Srdeční poruchy	časté	srdeční selhání ¹¹ , arytmie ¹² , angina pectoris ¹³ , tachykardie ¹⁴ , palpitace
	méně časté	infarkt myokardu ¹⁵
Cévní poruchy	velmi časté	hypertenze ¹⁶ , nával horka
	není známo	hypertenzní krize ⁶
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	dušnost ¹⁷ , kašel
	časté	plicní embolie, epistaxe,
	méně časté	pneumonitida
	není známo	alergická alveolitida ⁸
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha ¹⁸ , průjem
	časté	gastritida, abdominální distenze, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	časté	hyperbilirubinemie
	méně časté	selhání jater, hepatitida ¹⁹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka ²⁰ , svědění, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	velmi časté	muskuloskeletální bolest ²¹
	není známo	rhabdomyolýza ⁸ , myopatie ⁸

Poruchy ledvin a močových cest	časté	hematurie, akutní poškození ledvin
	méně časté	krvácení do močové trubice
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	únava ²² , edém ²³
	časté	bolest na hrudi nekardiálního původu
	méně časté	bolest na hrudi, zánět sliznic
Vyšetření	velmi časté	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi
	časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení AST, zvýšení ALT
	méně časté	prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšení gamaglutamyltransferázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace	časté	fraktury ²⁴

- 1 Zahrnuje infekce horních dýchacích cest, infekce dolních dýchacích cest, laryngitidu, rhinitidu, bronchitidu, nazofaryngitidu, virové infekce dýchacích cest, laryngofaryngitidu, virové infekce horních dýchacích cest.
- 2 Zahrnuje cystitidu.
- 3 Zahrnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu, mykotickou ezofagitidu, kandidózu jícnu, kandidózu orofaryngu.
- 4 Zahrnuje urosepsi.
- 5 Zahrnuje streptokokové infekce.
- 6 U přípravku Akeega nebylo pozorováno. Hlášeno u monoterapie niraparibem.
- 7 Ve studii AMPLITUDE byla pozorována hypersenzitivita bez anafylaxe. V klinických studiích s přípravkem Akeega nebyly anafylaktické reakce hlášeny, ale byly hlášeny po uvedení na trh při monoterpii niraparibem.
- 8 U přípravku Akeega nebylo pozorováno. Hlášeno po uvedení na trh při monoterapii abirateronem.
- 9 Zahrnuje hypercholesterolemii, hypertriacylglycerolemii, dyslipidemii.
- 10 Zahrnuje poruchy vnímání chutí.
- 11 Zahrnuje akutní srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, cor pulmonale, dysfunkci levé komory.
- 12 Zahrnuje fibrilaci síní, extrasystoly, supraventrikulární extrasystoly, komorové extrasystoly, sinusovou arytmií.
- 13 Zahrnuje onemocnění koronárních arterií, akutní koronární syndrom.
- 14 Zahrnuje sinusovou tachykardii, tachykardii síní.
- 15 Zahrnuje ischemii myokardu.
- 16 Zahrnuje systolickou hypertenzi.
- 17 Zahrnuje námahovou dušnost.
- 18 Zahrnuje bolest v horní polovině břicha, bolest v dolní polovině břicha.
- 19 Zahrnuje abnormální jaterní funkce, akutní hepatitidu, fulminantní hepatitidu, cytolyzu jater, hepatotoxicitu.
- 20 Zahrnuje erytém, dermatitidu, makulopapulózní vyrážku, svědivou vyrážku.
- 21 Zahrnuje arthralgii, bolest zad, myalgii, muskuloskeletální diskomfort.
- 22 Zahrnuje astenii.
- 23 Zahrnuje periferní edém, otok, edém obličeje, periferní otok, otok obličeje.
- 24 Zahrnuje osteoporózu, zlomeninu žebra, zlomeninu krčku femuru, zlomeninu femuru, zlomeninu kotníku, zlomeninu humeru, zlomeninu fibuly, zlomeninu dolní končetiny, zlomeninu sterna, námahovou zlomeninu, zlomeninu horní končetiny, zlomeninu acetabula, zlomeninu radia, zlomeninu hrudního obrátle, zlomeninu tibie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vybrané nežádoucí účinky popsány níže jsou založeny na sloučených údajích ze dvou klinických hodnocení fáze 3 u 559 pacientů (AMPLITUDE [n=347] a kohorta 1 studie MAGNITUDE [n=212]).

Hematologické toxicity

Hematologické toxicity (anémie, trombocytopenie a neutropenie), včetně laboratorních nálezů, jsou nejčastějšími nežádoucími účinky, které lze přisoudit niraparibu (složka přípravku Akeega). Tyto toxicity se obecně vyskytly během prvních tří měsíců léčby, přičemž jejich incidence v čase klesala.

Ve studiích MAGNITUDE a ALTITUDE byly kritérii pro zařazení následující hematologické parametry: absolutní počty neutrofilů (ANC) $\geq 1\,500$ buněk/ μ l; trombocyty $\geq 100\,000$ buněk/ μ l a hemoglobin ≥ 9 g/dl. Hematologické nežádoucí účinky byly řešeny laboratorním sledováním a úpravami dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Anémie

Nejčastějším nežádoucím účinkem (51,9 %) a nejčastěji pozorovanou příhodou stupně 3 – 4 (29,7 %) byla anémie. Anémie se v průběhu léčby objevovala časně (medián doby do nástupu 64,5 dne). K přerušení podávání došlo u 26,1 % pacientů a ke snížení dávky u 13,6 % pacientů. Anémie se řešila nejméně jednou transfúzí červených krvinek u 25,9 % pacientů. K ukončení léčby došlo u 2,5 % pacientů.

Trombocytopenie

Trombocytopenie byla hlášena u 20,9 % léčených pacientů, přičemž 7,5 % pacientů mělo trombocytopenii stupně 3 – 4. Medián doby od první dávky do prvního nástupu byl 56 dní. Trombocytopenie se řešila úpravou dávky (přerušení podávání u 9,5 % a snížení dávky u 1,6 %) a transfúzí krevních destiček (2,1 %) tam, kde to bylo vhodné (viz bod 4.2). K ukončení léčby došlo u 0,5 % pacientů. Trombocytopenie a život neohrožující krvácivé příhody se objevily u 2,3 % pacientů.

Neutropenie

Neutropenie byla hlášena u 19,7 % pacientů, přičemž neutropenie stupně 3 – 4 byla hlášena u 8,4 % pacientů. Medián doby od první dávky do prvního hlášení neutropenie byl 58 dní. Neutropenie vedla k přerušení léčby u 8,9 % pacientů a ke snížení dávky u 1,3 % pacientů. K ukončení léčby došlo u 0,4 % pacientů. Neutropenie a infekce byly hlášeny u 2,5 % pacientů.

Hypertenze

Hypertenze je nežádoucí účinek obou složek přípravku Akeega, přičemž pacienti s nekontrolovanou hypertenzí (perzistentní systolický krevní tlak [TK] ≥ 160 mmHg nebo diastolický TK ≥ 100 mmHg) byli ze všech studií s kombinovanou léčbou vyloučeni.

Hypertenze byla hlášena u 40,6 % pacientů, z nichž 22,9 % mělo hypertenzi stupně ≥ 3 . Medián doby do nástupu hypertenze byl 70 dní. Hypertenze byla léčena přidáním léčivými přípravky.

Pacienti museli mít krevní tlak pod kontrolou před nasazením přípravku Akeega a během léčby musel být krevní tlak sledován (viz bod 4.4).

Srdeční příhody

Incidence nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (TEAE) ve formě srdečních poruch (všech stupňů) byla v rameni léčeném niraparibem plus AAP a v rameni léčeném placebem plus AAP podobná, s výjimkou kategorie arytmií, kde nežádoucí příhody byly pozorovány u 17,2 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 7,9 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP (viz bod 4.4). Vyšší četnost arytmií byla převážně důsledkem příhod palpitací, tachykardií a sínových arytmií nízkého stupně. Medián doby do nástupu příhod arytmií byl 150,5 dne v rameni léčeném niraparibem plus AAP a

233,5 dne v rameni léčeném placebem plus AAP. Příhody arytmie se vyřešily u 70,8 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 72,7 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP.

Incidence srdečního selhání (skupinový pojem) byla 4,7 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP vs 1,8 % v rameni léčeném placebem plus AAP. Medián doby do nástupu srdečního selhání byl 359,5 dne v rameni léčeném niraparibem plus AAP a 165,5 dne v rameni léčeném placebem plus AAP. Příhody srdečního selhání se vyřešily u 42,3 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 40 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP.

Incidence ischemické choroby srdeční (skupinový pojem) byla 5,4 % v rameni léčeném niraparibem plus AAP vs 5,0 % v rameni léčeném placebem plus AAP. Ischemická choroba srdeční zahrnovala anginu pectoris, onemocnění nebo stenózu koronárních arterií, infarkt myokardu, laboratorní abnormality (jako zvýšení troponinu) a změny na elektrokardiogramu konzistentní s ischemickou chorobou srdeční. Medián doby do nástupu ischemické choroby srdeční byl 237,5 dne v rameni léčeném niraparibem plus AAP a 322,5 dne v rameni léčeném placebem plus AAP. Příhody ischemické choroby srdeční se vyřešily u 73,3 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a u 67,9 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP.

Hepatotoxicita

Celková incidence hepatotoxicity byla v rameni léčeném niraparibem plus AAP (13,6 %) a v rameni léčeném placebem plus AAP (17,5 %) podobná (viz body 4.2 a 4.4). Ve většině těchto příhod šlo o zvýšení aminotransferáz nízkého stupně. Příhody stupně 3 se objevily u 2,0 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a jeden pacient (0,2 %) byl postižen příhodou stupně 4 a jeden (0,2 %) byl postižen příhodou stupně 5. Incidence závažných nežádoucích příhod byla 0,7 %. Medián doby do nástupu hepatotoxicity byl 43 dny. Hepatotoxicita se řešila přerušáním podávání u 2,0 % a snížením dávky u 0,7 % pacientů. K ukončení léčby došlo u 0,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem Akeega neexistuje žádná specifická léčba. Při předávkování musejí lékaři postupovat podle obecných podpůrných opatření a musejí pacienty léčit symptomaticky, včetně sledování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Také se musí vyšetřovat jaterní funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XK52

Mechanismus účinku

Přípravek Akeega je kombinací niraparibu, což je inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP), a abirateron-acetátu (což je proléčivo abirateronu), což je inhibitor CYP17 cílící na dvě onkogenní místa u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty a mutacemi HRR genu.

Niraparib

Niraparib je inhibitorem enzymů poly(ADP-ribóza)polymeráza (PARP), PARP-1 a PARP-2, které hrají roli v opravě DNA. Studie *in vitro* prokázaly, že niraparibem indukovaná cytotoxicita může zahrnovat inhibici enzymatické aktivity PARP a zvýšenou tvorbu komplexů PARP-DNA, což vede k poškození DNA, apoptóze a buněčné smrti.

Abirateron-acetát

Abirateron-acetát se *in vivo* přeměňuje na abirateron, což je inhibitor syntézy androgenů. Konkrétně, abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován v nádorových tkáních varlat, nadledvin a prostaty a je potřebný k biosyntéze androgenů v těchto nádorových tkáních. CYP17 katalyzuje konverzi pregnenolonu a progesteronu na prekurzory testosteronu, DHEA, respektive androstendionu, a to 17 α -hydroxylací a štěpením vazby C17,20. Inhibice CYP17 také vede ke zvýšené tvorbě mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen senzitivní karcinom prostaty odpovídá na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Androgen deprivace terapie, jako je léčba analogy hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) nebo orchiektomie, snižuje tvorbu androgenů ve varlatech, ale nemá vliv na tvorbu androgenů nadledvinami nebo v nádoru. Léčba abirateron-acetátem snižuje sérový testosteron na nedetekovatelné úrovni (za pomoci komerčních metod stanovení), pokud se podává s analogy LHRH (nebo s orchiektomií).

Farmakodynamické účinky

Abirateron-acetát

Abirateron snižuje sérový testosteron a další androgeny na hladiny, které jsou nižší než hladiny dosahované použitím analogů LHRH samotných nebo orchiektomií. To plyne ze selektivní inhibice enzymu CYP17, který je potřebný k biosyntéze androgenů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Akeega byla stanovena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3: u pacientů s mHSPC, AMPLITUDE (studie 67652000PCR3002), a u pacientů s mCRPC, MAGNITUDE (studie 64091742PCR3001).

Léčba pacientů s mHSPC s mutacemi genu BRCA 1/2

Studie AMPLITUDE je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multinárodní studie fáze 3 hodnotící léčbu kombinací niraparib (200 mg) a abirateron-acetát (1 000 mg) plus prednison (5 mg) denně versus standardní léčba abirateron-acetátem plus prednison u 696 pacientů s mHSPC a vybranými alteracemi genu HRR. Pacienti byli randomizováni (1:1) buď do skupiny, které se denně perorálně podával niraparib plus AAP (n=348), nebo do skupiny, které se denně perorálně podávalo placebo plus AAP (n=348). Randomizace byla stratifikována podle alterací genu HRR (BRCA2 versus CDK12 versus všechny jiné patogenní alterace), předchozího podávání docetaxelu na mHSPC (ano nebo ne) a objem nemoci při screeningu (vysoký versus nízký). V léčbě se pokračovalo do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Pacienti s mHSPC a vybranými alteracemi genu HRR mohli předtím dostat ≤ 6 cyklů docetaxelu, ≤ 45 dní předchozí léčby abirateron-acetátem plus prednisonem, ≤ 6 měsíců ADT a až 2 týdny léčby

ketokonazolem. Pacienti mohli také dostat 1 kúru ozařování a podstoupit 1 chirurgickou intervenci k symptomatické kontrole karcinomu prostaty. Pacienti s malobuněčným nebo neuroendokrinním karcinomem prostaty byli ze studie vyloučeni. U všech pacientů byly validovanými testy sekvenování nové generace testovány vzorky plazmy, krve a/nebo nádorové tkáně s cílem stanovit mutační stav genu HRR v zárodečné linii a/nebo v somatických buňkách. Zahrnuto bylo 696 pacientů s nejméně jednou z následujících mutací (348 dostávalo přípravek Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Do studie bylo zařazeno 387 subjektů s mutací BRCA1/2 (191 dostávalo přípravek Akeega). Do studie bylo zařazeno dalších 309 pacientů bez mutace BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 dostávalo přípravek Akeega). Skóre výkonnostního stavu dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) při vstupu do studie bylo 0 u 68,0 % pacientů, 1 u 31,0 % pacientů a 2 u 1,0 % pacientů. Většina pacientů podstupovala androgenní deprivaci pomocí analoga GnRH (95,3 %) a chirurgická kastrace bilaterální orchiektomií byla hlášena u 6,5 % pacientů. Pacienti, kteří předtím nepodstoupili orchiektomii, nadále podstupovali základní ADT pomocí analoga GnRH.

Primární cílový parametr, přežití bez radiografické progresy (rPFS), byl definován jako časový interval od data randomizace do data první zkoušejícím vyhodnocené radiografické progresy nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve. Radiografická progresy byla stanovena jako první výskyt progresy podle scintigrafického vyšetření kostí (podle kritérií *Prostate Cancer Working Group 3*) nebo lézí měkké tkáně zjištěných pomocí CT nebo MRI (podle kritérií RECIST 1.1). Doba do symptomatické progresy (*time to symptomatic progression* - TSP) byla definována jako doba od randomizace do doby symptomatické progresy, jež zahrnovala použití ozáření externím paprskem kvůli kosterním nebo pánevním příznakům, chorobné příhody související s karcinomem, zahájení nové systémové protinádorové terapie a další procedury související s karcinomem. Cílové parametry byly formálně testovány v pořadí rPFS, TSP a celkového přežití (OS), přičemž byly kontrolovány na multiplicitu.

Demografické a výchozí charakteristiky pacientů byly ve studii AMPLITUDE u obou léčebných skupin srovnatelné. Celkově byl medián věku při vstupu do studie 67 let (rozmezí 41 až 92), přičemž 20,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. V hodnocené populaci bylo 69,5 % bělochů, 23,8 % byli Asijci a 3,6 % byli černoši nebo Afroameričané. Hispánský etnický původ nebo latinskoamerický etnický původ byly hlášeny u 12 % pacientů. V době diagnózy byl medián PSA 107,00 $\mu\text{g/l}$ (rozmezí 0,1 až 15 900,0) a většina (82,2 %) pacientů měla Gleasonovo skóre ≥ 8 . Při vstupu do studie mělo 98,2 % pacientů kostní metastázy, 40,8 % mělo pouze kostní metastázy (bez jiného místa výskytu metastázy nemoci), 16,5 % mělo viscerální metastázy (metastázy do orgánů jako jsou játra, plíce nebo nadledviny) a 49,6 % mělo metastázy v mízních uzlinách. Většina pacientů měla onemocnění velkého objemu (79,1 %) a 20,9 % mělo onemocnění malého objemu. Předchozí léčba docetaxelem byla hlášena u 16,0 % pacientů. Léky na ochranu kostí (bisfosfonáty nebo denosumab) byly použity k léčbě 24,1 % pacientů v rameni léčeném niraparibem plus AAP a 23,0 % pacientů v rameni léčeném placebem plus AAP.

V populaci BRCA bylo v porovnání se subjekty léčenými placebem plus AAP u subjektů léčených niraparibem plus AAP pozorováno statisticky významné zlepšení ve zkoušejícím hodnoceném rPFS. Klíčové výsledky účinnosti v populaci BRCA jsou uvedeny v tabulce 4. Kaplanovy-Meierovy křivky zkoušejícím hodnoceného rPFS a OS v populaci BRCA jsou zobrazeny na obrázku 1, respektive na obrázku 2.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u populace BRCA ve studii AMPLITUDE

Cílové parametry	Akeega+P ¹ (n=191)	Placebo+AAP ¹ (n=196)
Přežití bez radiografické progres ²		
Příhody	57 (29,8 %)	93 (47,4 %)
Medián (95% CI) doby do příhody (měsíce)	NE (41,20; NE)	25,99 (22,11; 41,17)
Poměr rizik (95% CI)	0,515 (0,370; 0,717)	
p-hodnota	< 0,0001	
Doba do symptomatické progres ³		
Příhody	31 (16,2 %)	66 (33,7 %)
Medián (95% CI) doby do příhody (měsíce)	NE (NE, NE)	NE (39,72; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,444 (0,290; 0,681)	
p-hodnota	0,0001	
Celkové přežití ⁴		
Příhody	65 (34,0 %)	80 (40,8 %)
Medián (95% CI) doby do příhody (měsíce)	52,01 (44,98; NE)	47,61 (39,36; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,799 (0,576; 1,109)	

¹ P=prednison nebo prednisolon

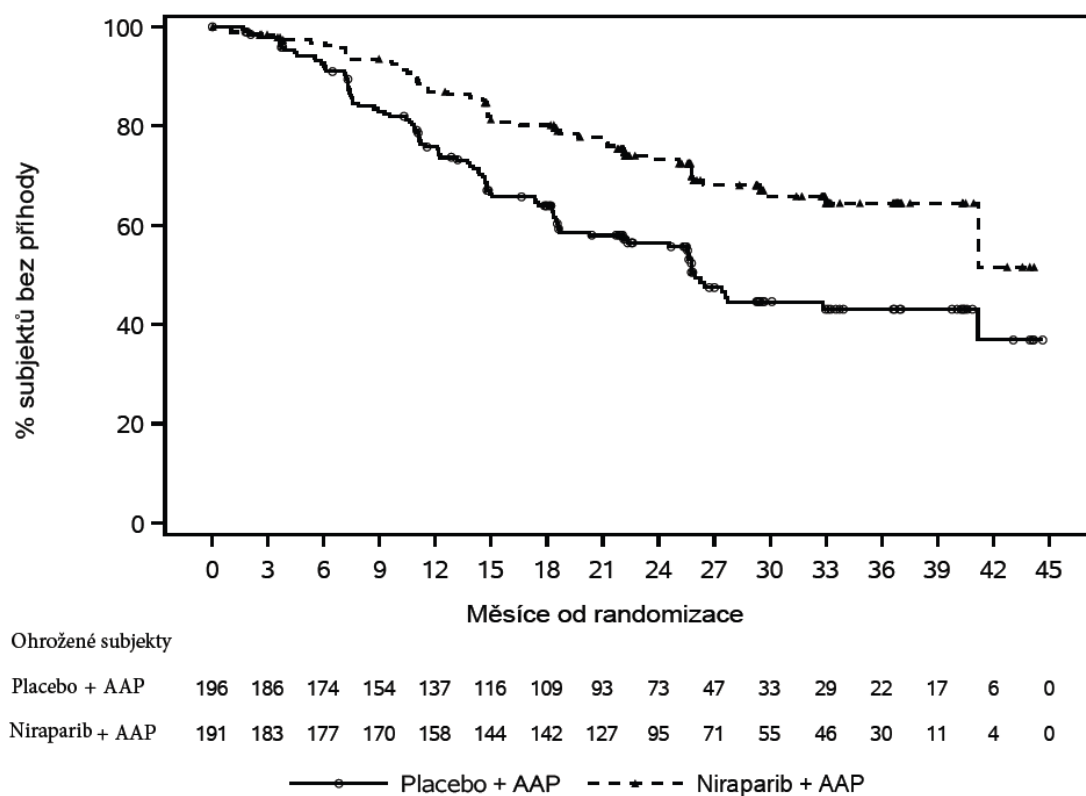
² Primární analýza s datem ukončení sběru klinických údajů 7. ledna 2025 s mediánem sledování 30,7 měsíce

³ První průběžná analýza s datem ukončení sběru klinických údajů 7. ledna 2025 s mediánem sledování 30,7 měsíce

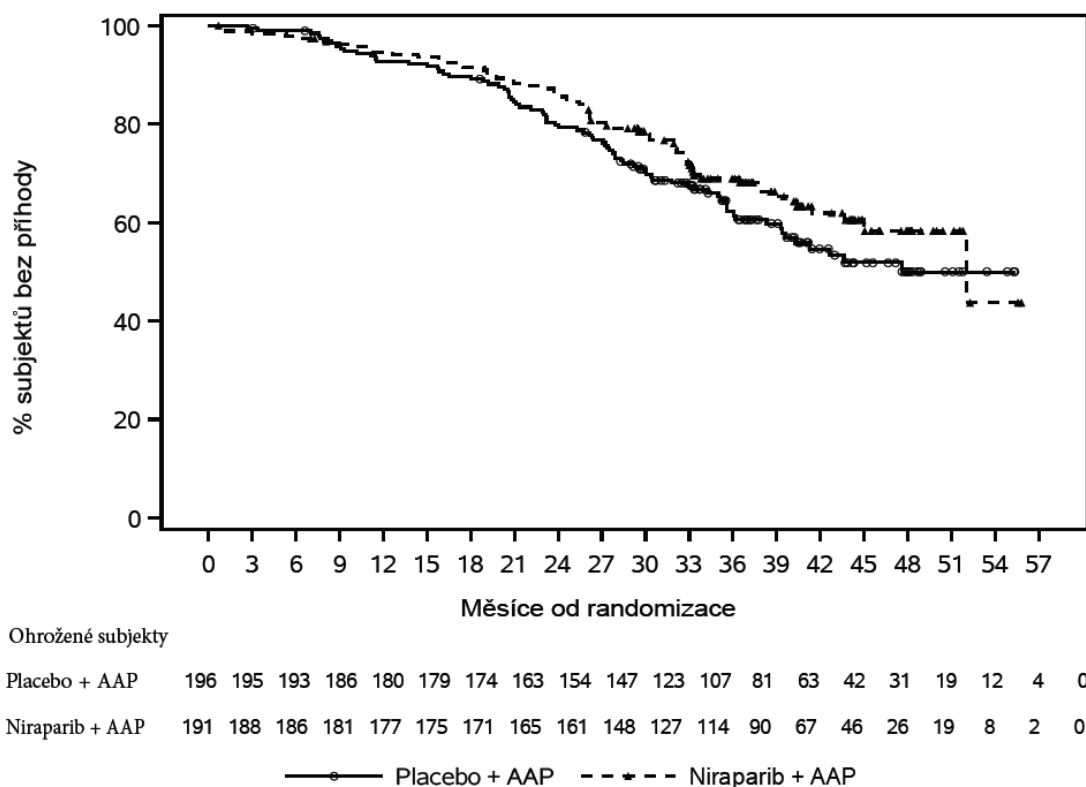
⁴ Druhá průběžná analýza s datem ukončení sběru klinických údajů 3. října 2025 s mediánem sledování 40,4 měsíce

NE = nelze odhadnout

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka zkoušejícím stanoveného přežití bez radiografické progrese u populace BRCA (AMPLITUDE, primární analýza)



Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u populace BRCA (AMPLITUDE, druhá průběžná analýza)



Prvoliniová léčba pacientů s mCRPC s mutacemi genu BRCA 1/2

MAGNITUDE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3, která hodnotila léčbu kombinací niraparibu (200 mg) a abirateron-acetátu (1 000 mg) spolu s prednisonem (10 mg) denně versus standardní léčba abirateron-acetátem spolu s prednisonem (AAP). Údaje o účinnosti jsou založeny na kohortě 1, která sestávala ze 423 pacientů s mCRPC a vybranými mutacemi genu HRR, kteří byli randomizováni (1:1) do skupiny, která denně perorálně dostávala buď niraparib plus AAP (n=212) nebo placebo plus AAP (n=211). Léčba pokračovala až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Zařazování byli pacienti s mCRPC, kteří dosud nedostávali systémovou terapii mCRPC, kromě krátkodobé AAP (do 4 měsíců) a probíhající ADT. Vzorky plazmy, krve a/nebo nádorové tkáně byly u všech pacientů testovány validovanými sekvenčními testy nové generace (NGS) s cílem stanovit mutace genu HRR v zárodečných a/nebo somatických buňkách. Do studie bylo zařazeno 225 subjektů s mutací BRCA1/2 (113 dostávalo přípravek Akeega). Do studie bylo zařazeno dalších 198 pacientů s jinými mutacemi než BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 dostávalo přípravek Akeega).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez radiografické progresy (rPFS), které stanovovala zaslepená, nezávislá centrální radiologická (BICR) komise na základě kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (léze v měkkých tkáních) a Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (kostní léze). Doba do symptomatické progresy (TSP), doba do cytotoxické chemoterapie (TCC) a celkové přežití (OS) byly zahrnuty jako sekundární cílový parametr.

V populaci All HRR prokázaly výsledky primární účinnosti s mediánem sledování 18,6 měsíce statisticky významné zlepšení rPFS hodnoceného BICR s poměrem rizik 0,729 (95% interval spolehlivosti: 0,556; 0,956; p=0,0217).

Tabulka 5 shrnuje demografické a výchozí charakteristiky pacientů s BRCA ve studii MAGNITUDE zařazených do kohorty 1. Medián PSA v době diagnózy byl 41,07 ug/l (rozmezí 01-12080). Všichni pacienti měli při vstupu do studie skóre Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 nebo 1. Všichni pacienti, kteří předtím nepodstoupili orchiektomii, pokračovali v základní androgen deprivacní terapii analogem GnRH.

Tabulka 5: Souhrn demografických a výchozích charakteristik (BRCA) kohorty 1 ve studii MAGNITUDE

	Akeega+P¹ n=113 n (%)	Placebo+AAP¹ n=112 n (%)	Celkem n=225 n (%)
Věk (roky)			
< 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)
Medián	67,0	68,0	68,0
Rozmezí	45-100	43-88	43-100
Rasa			
Běloch	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asijec	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Černoch	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Není známo	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikační faktory			
Předchozí expozice chemoterapii založené na taxanech	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Předchozí expozice terapii zaměřené na AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Předchozí užívání AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Výchozí charakteristiky onemocnění			
Gleasonovo skóre ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Postižení kostí	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Viscerální nemoc (játra, plíce, nadledviny, jiné)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Stadium metastáz při prvotní diagnóze (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Medián doby od prvotní diagnózy do randomizace (roky)	2,00	2,31	2,26
Medián doby od mCRPC do první dávky (roky)	0,27	0,28	0,27
Skóre bolesti BPI-SF (poslední skóre před první dávkou)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 až 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)

Skóre výkonnostního stavu dle ECOG			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednison nebo prednisolon

V primární analýze subjektů s BRCA léčených niraparibem plus AAP bylo v porovnání se subjekty s BRCA léčenými placebem plus AAP samotným pozorováno statisticky významné zlepšení rPFS hodnocené BICR. Klíčové výsledky účinnosti u populace BRCA jsou uvedeny v tabulce 6. Obrázek 3 znázorňuje Kaplan-Meierovy křivky rPFS hodnocené BICR u populace BRCA.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u populace BRCA ve studii MAGNITUDE

Cílové parametry	Akeega+P ¹ (n=113)	Placebo+AAP ¹ (n=112)
Přežití bez radiografické progrese ¹		
Příhoda spočívající v progresi onemocnění nebo úmrtí (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Medián, měsíce (95% interval spolehlivosti)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,533 (0,361; 0,789)	
Hodnota p	0,0014	
Celkové přežití ³		
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,788 (0,554; 1,120)	

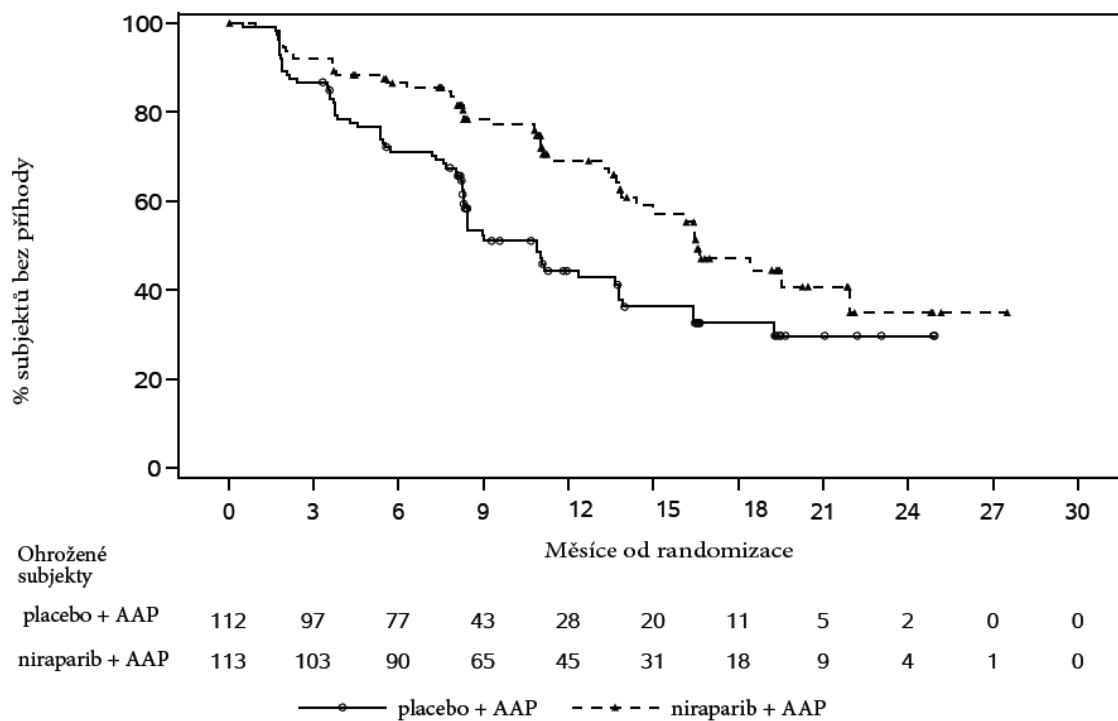
¹ P = prednison nebo prednisolon

² Primární analýza/Průběžná analýza (datum ukončení sběru údajů: 8. říjen 2021) s mediánem sledování 18,6 měsíce.

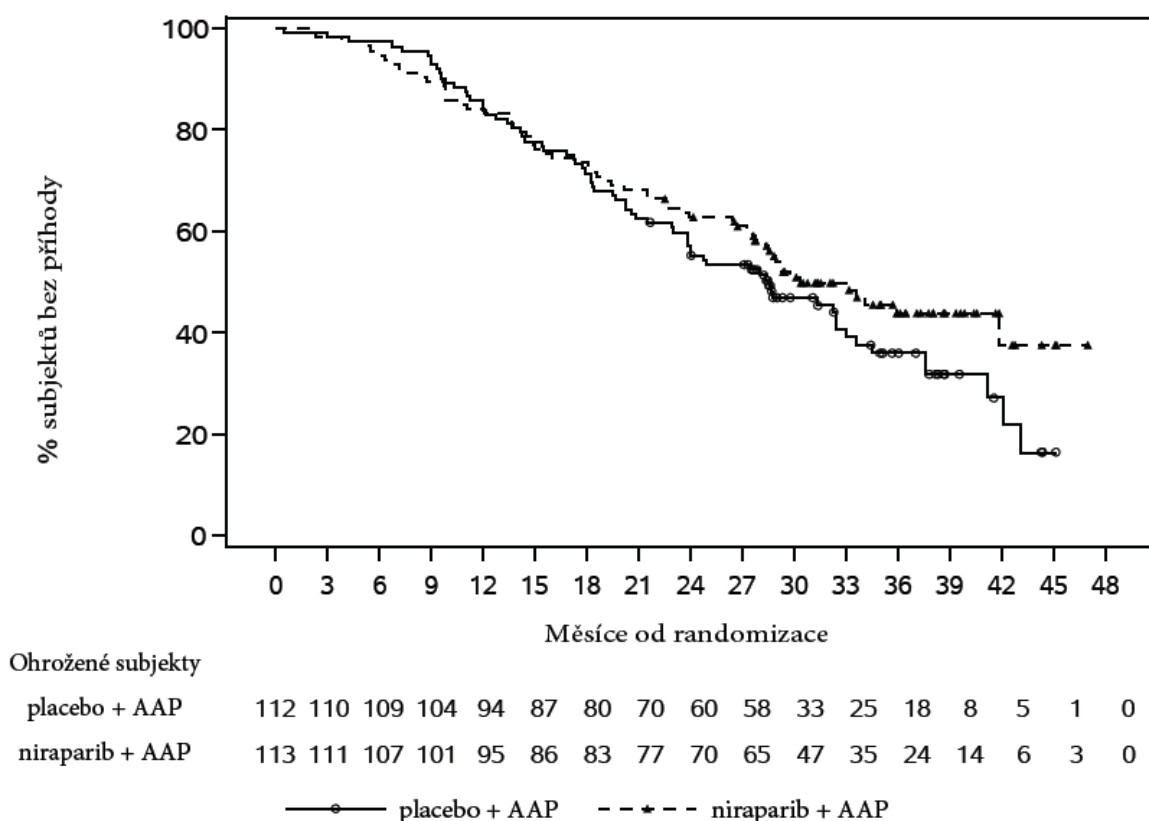
³ Konečná analýza (datum ukončení sběru údajů: 15. květen 2023), s mediánem sledování 35,9 měsíce.

NE = nelze odhadnout

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez radiografické progrese hodnoceného BICR v populaci BRCA (MAGNITUDE, primární analýza)



Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (kohorta 1 studie MAGNITUDE, BRCA, konečná analýza)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Akeega u všech podskupin pediatrické populace u maligních novotvarů prostaty. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podávání niraparibu a abirateronu nemá žádný vliv na expozice jednotlivých látek. AUC a C_{max} jsou pro niraparib a abirateron srovnatelné, pokud se podávají jako přípravek Akeega v potahované tabletě o základní síle (100 mg/500 mg) nebo jako kombinace jednotlivých složek, pokud se srovnávají s expozicemi při příslušných monoterapiích.

Absorpce

Akeega

U pacientů s mCRPC, ve stavu nalačno a modifikovaném stavu nalačno, bylo při podání více dávek tablet přípravku Akeega maximální plazmatické koncentrace dosaženo během mediánu 3 hodin u niraparibu a mediánu 1,5 hodiny u abirateronu.

Ve studii relativní biologické dostupnosti byla maximální (C_{max}) a celková (AUC_{0-72h}) expozice abirateronu u pacientů s mCRPC (n=67) léčených potahovanými tabletami přípravku Akeega o nižší síle (2 x 50 mg/500 mg) o 33, respektive o 22 % vyšší, pokud se srovnávala s expozicí u pacientů (n=67)

užívajících jednotlivé látky zvlášť (tobolka se 100 mg niraparibu a 4 x 250mg tablety s abirateron-acetátem) (viz bod 4.2). Variabilita expozice mezi subjekty (% CV) byla 80,4, respektive 72,9 %. Expozice niraparibu byla u potahovaných tablet přípravku Akeega o nižší síle a jednotlivých látek srovnatelná.

Niraparib

Absolutní biologická dostupnost niraparibu je přibližně 73 %. Niraparib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu vyvolávajícího rezistenci rakoviny prsu (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP). Nicméně v důsledku jeho vysoké permeability a biologické dostupnosti je riziko klinicky relevantních interakcí s léčivými přípravky, které tyto transportéry inhibují, nepravděpodobné.

Abirateron-acetát

Abirateron-acetát se *in vivo* rychle přeměňuje na abirateron (viz bod 5.1).

Podávání abirateron-acetátu s jídlem, ve srovnání s podáním ve stavu nalačno, vedlo k až 10násobnému (AUC) a až 17násobnému (C_{max}) zvýšení průměrných hodnot systémové expozice abirateronu, a to v závislosti na obsahu tuku v jídle. S ohledem na normální variabilitu obsahu a složení jídla má užívání abirateron-acetátu s jídlem potenciál k navození silně proměnlivých expozic. Proto se abirateron-acetát s jídlem užívat nesmí.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem niraparibu 1 117 litrů a abirateronu 25 774 litrů, což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci.

Niraparib

Niraparib byl v lidské plazmě vázán na proteiny středně (83,0 %), zejména na sérový albumin.

Abirateron-acetát

Vazba ^{14}C -abirateronu na plazmatické proteiny v lidské plazmě je 99,8 %.

Biotransformace

Niraparib

Niraparib se metabolizuje primárně karboxylesterázami (CE) za vzniku hlavního inaktivního metabolitu, M1. Ve studii rovnováhy látek byly hlavními cirkulujícími metabolity M1 a M10 (následně vytvořené glukuronidy M1). Potenciál inhibovat CYP3A4 na úrovni střeva nebyl při relevantních koncentracích niraparibu stanoven. Niraparib podávaný jednou týdně při vysokých koncentracích *in vitro* indukuje CYP1A2.

Abirateron-acetát

Po perorálním podání ^{14}C -abirateron-acetátu ve formě tobolek se abirateron-acetát hydrolyzuje karboxylesterázami na abirateron, který následně primárně v játrech podstupuje metabolizaci, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace. Abirateron je substrátem CYP3A4 a sulfotransferázy 2A1 (SULT2A1). Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity. Abirateron je inhibitorem jaterních enzymů metabolizujících léčiva CYP2D6 a CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Akeega

Průměrné hodnoty $t_{1/2}$ niraparibu a abirateronu při podávání v kombinaci byly na základě analýzy populační farmakokinetiky u subjektů s mCRPC přibližně 62, respektive 20 hodin, a zdánlivý CL/F niraparibu byl 16,7 l/h a abirateronu 1 673 l/h.

Niraparib

Niraparib se eliminuje primárně hepatobiliární a renální cestou. Po perorálním podání jedné 300mg dávky [^{14}C]-niraparibu se v průměru 86,2 % (rozmezí 71 až 91 %) dávky během 21 dní zjistilo v moči a stolici. Radioaktivní výtěžek v moči dosáhl 47,5 % (rozmezí 33,4 až 60,2 %) a ve stolici 38,8 % (rozmezí 28,3 až 47,0 %) dávky. V souhrnných vzorcích nasbíraných za šest dní bylo 40,0 % dávky v moči primárně zjištěno jako metabolity a 31,6 % dávky bylo zjištěno ve stolici primárně jako nezměněný niraparib. Metabolit M1 je substrátem Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 a 2.

Abirateron-acetát

Po perorálním podání 1 000 mg ^{14}C -abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Nejčastější sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

Vliv niraparibu nebo abirateronu na transportéry:

Niraparib slabě inhibuje P-gp s $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$. Niraparib je inhibitorem BCRP, transportéru organického kationtu 1 (OCT1), MATE-1 a 2 s hodnotami IC_{50} 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM a $\leq 0,14 \mu\text{M}$, v uvedeném pořadí. Bylo prokázáno, že hlavní metabolity abirateronu, abirateron-sulfátu a N-oxid abirateron-sulfátu, inhibují jaterní transportér pro vychytávání polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a v důsledku toho se mohou zvyšovat plazmatické expozice léčivým přípravkům eliminovaným prostřednictvím OATP1B1. K potvrzení interakce založené na transportéru OATP1B1 nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib samotný nebo niraparib/AA v kombinaci, neměla lehká porucha funkce jater (kritéria NCI-ODWG, n=231) vliv na expozici niraparibu.

V klinické studii pacientů s rakovinou, ve které se ke klasifikaci stupně poruchy funkce jater použila kritéria NCI-ODWG, byla AUC_{inf} niraparibu po podání jedné 300 mg dávky u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (n=8) 1,56krát vyšší (90% interval spolehlivosti: 1,06 až 2,30) v porovnání s AUC_{inf} niraparibu u pacientů s normální funkcí jater (n=9).

Farmakokinetika abirateronu byla hodnocena u subjektů se stávající lehkou (n = 8) nebo středně těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (třída A, respektive B dle Childa a Pugh) a u 8 zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jedné perorální 1 000mg dávce se zvýšila přibližně 1,1krát u subjektů s lehkou a přibližně 3,6krát u subjektů se středně těžkou stávající poruchou funkce jater.

V jiné studii byla farmakokinetika abirateronu hodnocena u subjektů se stávající těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) a u 8 zdravých kontrolních subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se u subjektů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater zvýšila přibližně 7krát a frakce volného léčiva se zvýšila 1,8krát. S používáním přípravku Akeega u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib samotný nebo niraparib/AA v kombinaci, měli pacienti s lehkou (clearance kreatininu 60-90 ml/min, n=337)) a středně těžkou (clearance kreatininu 30-60 ml/min, n=114) poruchou funkce ledvin v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin mírně sníženou clearance niraparibu (až o 13 % vyšší expozici při lehké a o 13 až 40 % vyšší expozici při středně těžké poruše funkce ledvin).

Farmakokinetika abirateronu byla porovnávána u pacientů s terminálním onemocněním ledvin se stabilním hemodialyzačním režimem (n=8) s odpovídajícími kontrolními subjekty s normální funkcí ledvin (n=8). Systémová expozice abirateronu po jedné perorální 1 000mg dávce se u subjektů s terminálním onemocněním ledvin na dialýze nezvýšila. S používáním přípravku Akeega u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost, věk a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií, kde pacienti s karcinomem prostaty dostávali niraparib nebo abirateron-acetát samotný nebo v kombinaci:

- Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na expozici niraparibu (rozmezí tělesné hmotnosti: 43,3 až 165 kg) a abirateronu (rozmezí tělesné hmotnosti: 56,0 až 135 kg).
- Věk neměl významný vliv na farmakokinetiku niraparibu (věkové rozmezí: 45 až 90 let) a abirateronu (věkové rozmezí: 19 až 85 let).
- Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro závěr o vlivu rasy na farmakokinetiku niraparibu a abirateronu.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie k vyšetření farmakokinetiky přípravku Akeega u pediatrických pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akeega

Neklinické studie s přípravkem Akeega nebyly provedeny. Neklinické toxikologické údaje jsou založeny na zjištěních z jednotlivých studií s niraparibem a abirateron-acetátem.

Niraparib

In vitro při koncentracích pod hladinami expozice u člověka niraparib inhiboval transportér dopaminu. U myši jedna dávka niraparibu zvyšovala intracelulární hladiny dopaminu a metabolitů v kortexu. V jedné z dvou studií jednorázových dávek u myši byla pozorována snížená lokomotorická aktivita. Klinická relevance těchto zjištění není známa. Ve studiích toxicity opakovaných dávek na potkanech a psech při odhadovaných hladinách expozice v CNS podobných předpokládaným terapeutickým hladinám nebo pod nimi nebyl pozorován žádný účinek na behaviorální a/nebo neurologické parametry.

Jak u potkanů, tak u psů byla při hladinách expozice pod terapeutickými hladinami expozice pozorována snížená spermatogeneze, přičemž během čtyř týdnů po ukončení podávání byla značně reverzibilní.

Niraparib nebyl mutagenní v bakteriálním reverzním mutagenním (Amesově) testu, ale byl klastogenní v *in vitro* stanovení savčích chromozomálních aberací a v *in vivo* mikronukleárním stanovení v kostní dřeni potkanů. Tato klastogenita je konzistentní s genomovou nestabilitou vyplývající z primární farmakologie niraparibu a ukazuje na potenciál ke genotoxicitě u člověka.

Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly s niraparibem provedeny.

Studie kancerogenity nebyly s niraparibem provedeny.

Abirateron-acetát

Ve studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu významně sníženy. Následkem toho bylo pozorováno snížení hmotnosti orgánů a morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů a nadledvin, hypofýzy a prsních žláz. Všechny změny vykazovaly úplnou nebo částečnou reverzibilitu. Změny reprodukčních orgánů a androgen senzitivních orgánů jsou v souladu s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou ustoupily nebo bylo prokázáno, že ustupují, po 4 týdnech rekonvalescence.

Ve studiích fertility jak u samců, tak u samic potkanů, snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo zcela reverzibilní během čtyř až 16 týdnů po vysazení abirateron-acetátu.

Ve studii vývojové toxicity na potkanech abirateron-acetát ovlivňovala březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na zevní genitálie, i když abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených na potkanech souvisely všechny účinky s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Vedle změn na reprodukčních orgánech pozorovaných v toxikologických studiích na zvířatech neodhalují neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu žádné zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní v 6měsíční studii na transgenních (Tg.rasH2) myších. Ve 24měsíční studii kancerogenity na potkanech zvyšoval abirateron-acetát incidenci neoplasmů intersticiálních buněk ve varlatech. Má se za to, že toto zjištění souvisí s farmakologickým účinkem abirateronu a že je specifické pro potkany. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní u samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posuzující riziko pro životní prostředí ukázaly, že abirateron-acetát může představovat riziko pro povrchové vody, podzemní vody a sedimenty (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Akega 50 mg/500 mg potahované tablety

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Krospovidon

Hypromelóza

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Natrium-lauryl-sulfát

Glycerol-monooktanodekanoát
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

Akeega 100 mg/500 mg potahované tablety

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Natrium-lauryl-sulfát
Glycerol-monooktanodekanoát
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička na 28 dní obsahuje 56 potahovaných tablet ve dvou papírových pouzdrech, každé obsahuje 28 potahovaných tablet v blistru z PVdC/PE/PVC s hliníkovou protlačovací fólií.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Na základě svého mechanismu účinku může tento léčivý přípravek poškodit vyvíjející se plod. Proto ženy, které jsou těhotné nebo ve fertilním věku, musí manipulovat s přípravkem Akeega s ochranou, např. s rukavicemi (viz bod 4.6).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2023
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.