

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

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

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

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

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Akeega, en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado:

- en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas).
- para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas) en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

4.2 Posología y forma de administración

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

Antes de iniciar el tratamiento con Akeega para pacientes adultos:

- con CPHSm, se debe determinar la existencia de alguna alteración en los genes BRCA mediante un método de diagnóstico validado (ver sección 5.1).
- con CPRCm, se debe determinar la existencia de alguna alteración en los genes BRCA mediante un método de diagnóstico validado (ver sección 5.1).

Posología

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

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

Posología de prednisona o prednisolona

Akeega se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día para el CPHSm. Akeega se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día para el CPRCm.

Duración del tratamiento

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

Dosis olvidadas

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Reacciones adversas no hematológicas

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

Reacciones adversas hematológicas

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 2: Recomendaciones de ajuste de la dosis para anemia

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

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

Hepatotoxicidad

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

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

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

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

Monitorización recomendada

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

Se deben medir las concentraciones séricas de aminotransferasas y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante el primer año y luego cada dos meses mientras dure el tratamiento. Cuando se inicie una dosis menor de Akeega (dos comprimidos de 50 mg/500 mg) tras la interrupción del tratamiento, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al riesgo de aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual. Se debe monitorizar el potasio sérico una vez al mes durante el primer año y posteriormente cada dos meses mientras dure el tratamiento (ver sección 4.4).

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

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Akeega se administra por vía oral.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas hematológicas

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

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

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

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

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

Cuando se inicie la dosis menor de Akeega (dos comprimidos de 50 mg/500 mg) tras la interrupción del tratamiento por reacciones adversas hematológicas, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al riesgo de aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual (ver sección 4.2).

Hipertensión

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

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

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

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

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

El acetato de abiraterona, un componente de Akeega, aumenta las concentraciones de mineralocorticoides y conlleva un riesgo de acontecimientos cardiovasculares. El exceso de mineralocorticoides puede provocar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos. La exposición previa a TDA, así como la edad avanzada, son riesgos adicionales de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En los estudios AMPLITUDE y MAGNITUDE se excluyó a los pacientes con cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales y/o venosos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Se debe optimizar clínicamente a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca y se debe instaurar un tratamiento adecuado de los síntomas. Si se produce una disminución clínicamente significativa de la función cardíaca, se debe considerar la suspensión definitiva de Akeega.

Infecciones

En los estudios AMPLITUDE y MAGNITUDE, se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones por COVID-19 con desenlace mortal, con mayor frecuencia en pacientes tratados con Akeega.

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección. Se pueden producir infecciones graves en ausencia de neutropenia y leucopenia.

Embolia pulmonar (EP)

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

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

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

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

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

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

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

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

En estudios clínicos se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a interrumpir o suspender el tratamiento, aunque estas fueron poco frecuentes (ver sección 4.8). Se debe medir las concentraciones de aminotransferasas séricas y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante el primer año y, después una vez cada dos meses durante el resto del tratamiento. Cuando se inicie una dosis menor de Akeega (dos comprimidos de 50 mg/500 mg) tras la interrupción del tratamiento, se debe monitorizar la función hepática cada dos semanas durante seis semanas debido al riesgo de aumento de la exposición a la abiraterona (ver sección 5.2), antes de retomar la monitorización habitual. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si los pacientes tratados con Akeega muestran una elevación de las aminotransferasas, el tratamiento se debe interrumpir. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Akeega y monitorizar estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis menores (ver sección 4.2).

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

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

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

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

Hipoglucemia

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

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA)

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

En los estudios AMPLITUDE y MAGNITUDE, se han notificado casos de SMD/LMA, incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes con cáncer de próstata tratados con 200 mg de niraparib y 1 000 mg de acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona.

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

Retirada de corticoides y respuesta a situaciones de estrés

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

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

Densidad ósea

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

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

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

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

Hiperglucemia

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

Efectos sobre el músculo esquelético

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

Interacciones con otros medicamentos

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

Lactosa y sodio

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

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

Efectos de otros medicamentos sobre niraparib o acetato de abiraterona

Inductores e inhibidores del CYP3A4

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

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

Efectos de niraparib o acetato de abiraterona sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP2D6

La abiraterona es un inhibidor del CYP2D6. En un estudio clínico realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona más prednisona (AAP) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) del dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol.

Sustratos del CYP2C8

La abiraterona es un inhibidor del CYP2C8. En un estudio clínico en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona, un sustrato del CYP2C8, aumentó un 46 % y los valores de AUC de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10 % cada uno cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1 000 mg de acetato de abiraterona. Los pacientes se deben someter a monitorización para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 de estrecho margen terapéutico si se usa de manera concomitante con Akeega debido al componente acetato de abiraterona. Ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 son pioglitazona y repaglinida (ver sección 4.4).

Interacciones farmacodinámicas

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

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

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

Uso con espironolactona

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

Akeega no está indicado en mujeres.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Akeega se basa en los datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III con 559 pacientes (AMPLITUDE [n = 347] y cohorte 1 de MAGNITUDE [n = 212]). Las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados que se produjeron en > 10 % en el grupo de niraparib más AAP fueron anemia (51,9 %), hipertensión (40,1 %), fatiga (39,7 %), dolor musculoesquelético (35,8 %), estreñimiento (34,7 %), náuseas (28,6 %), hipopotasemia (22,0 %), trombocitopenia (20,9 %), neutropenia (19,7 %), edema (18,1 %), infecciones respiratorias (17,7 %), disnea (16,6 %), vómitos (15,7 %), disminución del apetito (15,0 %), leucopenia (14,5 %), sofocos (14,1 %), mareos (14,0 %), disminución de peso (14,0 %), dolor abdominal (13,4 %), hiperglucemia (13,4 %), insomnio (13,1 %), diarrea (12,3 %), linfopenia (12,2 %), cefalea (12,0 %), elevación de creatinina en sangre (11,8 %), infección del tracto urinario (11,8 %) y tos (10,4 %). Las reacciones adversas de Grado 3-4 más frecuentemente observadas fueron anemia (29,7 %), hipertensión (22,7 %), hipopotasemia (9,3 %), neutropenia (8,4 %), trombocitopenia (7,5 %) y linfopenia (5,2 %).

Tabla de reacciones adversas

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

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

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes	infecciones respiratorias ¹ , infección del tracto urinario ²
	frecuentes	neumonía, infección gastrointestinal ³ , sepsis ⁴
	poco frecuentes	infección cutánea ⁵ , conjuntivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	poco frecuentes	síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
	no conocida	pancitopenia ⁶
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad ⁷
Trastornos endocrinos	no conocida	insuficiencia suprarrenal ⁸
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	apetito disminuido, hipopotasemia, hiperglucemia
	frecuentes	trastornos del metabolismo de los lípidos ⁹
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes	insomnio
	frecuentes	depresión, ansiedad, estado confusional

Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	mareo, cefalea
	frecuentes	letargia, trastorno cognitivo, disgeusia ¹⁰
	no conocida	síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ⁶
Trastornos cardíacos	frecuentes	insuficiencia cardíaca ¹¹ , arritmia ¹² , angina de pecho ¹³ , taquicardia ¹⁴ , palpitaciones
	poco frecuentes	infarto de miocardio ¹⁵
Trastornos vasculares	muy frecuentes	hipertensión ¹⁶ , sofocos
	no conocida	crisis hipertensivas ⁶
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	disnea ¹⁷ , tos
	frecuentes	embolia pulmonar, epistaxis
	poco frecuentes	neumonitis
	no conocida	alveolitis alérgica ⁸
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal ¹⁸ , diarrea
	frecuentes	gastritis, distensión abdominal, dispepsia, estomatitis, boca seca
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	hiperbilirrubinemia
	poco frecuentes	insuficiencia hepática, hepatitis ¹⁹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción ²⁰ , prurito, reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes	dolor musculoesquelético ²¹
	no conocida	rabdomiólisis ⁸ , miopatía ⁸
Trastornos renales y urinarios	frecuentes	hematuria, lesión renal aguda
	poco frecuentes	hemorragia uretral
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes	fatiga ²² , edema ²³
	frecuentes	dolor pectoral no cardíaco
	poco frecuentes	dolor pectoral, inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	muy frecuentes	disminución de peso, elevación de creatinina en sangre
	frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, elevación de AST, elevación de ALT
	poco frecuentes	prolongación del intervalo QT en electrocardiograma, elevación de gamma-glutamyltransferasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes	fracturas ²⁴

¹ Incluye infección respiratoria de vías altas, infección respiratoria de vías bajas, laringitis, rinitis, bronquitis, nasofaringitis, infección respiratoria de origen vírico, laringofaringitis, infección respiratoria de vías altas de origen vírico

² Incluye cistitis

³ Incluye gastroenteritis, gastroenteritis de origen vírico, esofagitis fúngica, candidiasis esofágica, candidiasis orofaríngea

⁴ Incluye urosepsis

⁵ Incluye infección estreptocócica

⁶ No observado con Akeega. Notificado con niraparib en monoterapia

⁷ Se observó hipersensibilidad sin anafilaxia en el estudio AMPLITUDE. No se notificaron reacciones anafilácticas en estudios clínicos con Akeega, pero sí se notificaron después de la comercialización con niraparib en monoterapia

⁸ No observado con Akeega. Notificado en la experiencia poscomercialización con abiraterona en monoterapia

⁹ Incluye hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia

¹⁰ Incluye alteración del gusto

-
- 11 Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, *cor pulmonale*, disfunción del ventrículo izquierdo
 - 12 Incluye fibrilación auricular, extrasístoles, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, arritmia sinusal
 - 13 Incluye enfermedad de las arterias coronarias, síndrome coronario agudo
 - 14 Incluye taquicardia sinusal, taquicardia auricular
 - 15 Incluye isquemia miocárdica
 - 16 Incluye hipertensión sistólica
 - 17 Incluye disnea de esfuerzo
 - 18 Incluye dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen
 - 19 Incluye función hepática anormal, hepatitis aguda, hepatitis fulminante, citólisis hepática, hepatotoxicidad
 - 20 Incluye eritema, dermatitis, erupción maculopapular, erupción pruriginosa
 - 21 Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, malestar musculoesquelético
 - 22 Incluye astenia
 - 23 Incluye edema periférico, inflamación, edema facial, inflamación periférica, inflamación facial
 - 24 Incluye osteoporosis, fractura de costilla, fractura de cuello femoral, fractura de fémur, fractura de tobillo, fractura de húmero, fractura de peroné, fractura de extremidad inferior, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura de extremidad superior, fractura de acetábulo, fractura de radio, fractura vertebral torácica, fractura de tibia

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas seleccionadas descritas a continuación se basan en datos agrupados de dos estudios clínicos de fase III con 559 pacientes (AMPLITUDE [n = 347] y cohorte 1 de MAGNITUDE [n = 212]).

Toxicidades hematológicas

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

En los estudios MAGNITUDE y AMPLITUDE, los siguientes parámetros hematológicos fueron criterios de inclusión: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1\,500$ células/ μl ; plaquetas $\geq 100\,000$ células/ μl y hemoglobina ≥ 9 g/dl. Las reacciones adversas hematológicas se controlaron con pruebas analíticas y modificaciones de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Anemia

La anemia fue la reacción adversa más frecuente (51,9 %) y el acontecimiento de Grado 3-4 observado más frecuentemente (29,7 %). La anemia se produjo en un momento temprano durante el tratamiento (mediana del tiempo de aparición, 64,5 días). Se produjeron interrupciones de dosis en el 26,1 % y reducciones de dosis en el 13,6 % de los pacientes. La anemia se trató con al menos una transfusión de glóbulos rojos en el 25,9 % de los pacientes. El 2,5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento.

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia en el 20,9 % de los pacientes tratados, mientras que el 7,5 % de los pacientes experimentaron trombocitopenia de Grado 3-4. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la primera aparición fue de 56 días. La trombocitopenia se trató modificando la dosis (interrupción en un 9,5 % y reducción en un 1,6 %) y con la transfusión de plaquetas (2,1 %) cuando se consideró apropiado (ver sección 4.2). El 0,5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento. El 2,3 % de los pacientes experimentó trombocitopenia y hemorragia que no puso en peligro su vida.

Neutropenia

Se notificó neutropenia en el 19,7 % de los pacientes, notificándose neutropenia de Grado 3-4 en el 8,4 % de los pacientes. La mediana del tiempo desde la primera dosis hasta la primera notificación de neutropenia fue de 58 días. La neutropenia provocó la interrupción del tratamiento en el 8,9 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1,3 %. El 0,4 % de los pacientes abandonaron el tratamiento. Se notificaron neutropenia e infección en el 2,5 % de los pacientes.

Hipertensión

La hipertensión es una reacción adversa para ambos componentes de Akeega y los pacientes con hipertensión no controlada (presión arterial [PA] sistólica persistente ≥ 160 mmHg o PA diastólica ≥ 100 mmHg) fueron excluidos en todos los estudios de combinación.

Se notificó hipertensión en el 40,6 % de los pacientes, de los cuales el 22,9 % tenía un Grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipertensión fue de 70 días. La hipertensión se trató con medicamentos complementarios.

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

Episodios cardíacos

La incidencia de los acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) de trastorno cardíaco (todos los grados) fue similar en el grupo de niraparib más AAP y en el grupo de placebo más AAP, excepto en la categoría de arritmia, en la que se observaron AA en el 17,2 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 7,9 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP (ver sección 4.4). La mayor frecuencia de arritmias se debió en gran medida a acontecimientos de bajo grado de palpitaciones, taquicardias y arritmias auriculares. La mediana de tiempo hasta la aparición de los acontecimientos de arritmias fue de 150,5 días en el grupo de niraparib más AAP y de 233,5 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de arritmia se resolvieron en el 70,8 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 72,7 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

La incidencia de insuficiencia cardíaca (término agrupado) fue del 4,7 % en el grupo de niraparib más AAP en comparación con un 1,8 % en el grupo de placebo más AAP. La mediana del tiempo hasta la aparición de insuficiencia cardíaca fue de 359,5 días en el grupo de niraparib más AAP y de 165,5 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca se resolvieron en el 42,3 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 40 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

La incidencia de cardiopatía isquémica (término agrupado) fue del 5,4 % en el grupo de niraparib más AAP en comparación con un 5,0 % en el grupo de placebo más AAP. La cardiopatía isquémica incluyó angina, arteriopatía coronaria o estenosis, infarto de miocardio, anomalías en pruebas analíticas (como elevación de la troponina) y cambios en el electrocardiograma compatibles con cardiopatía isquémica. La mediana del tiempo hasta la aparición de cardiopatía isquémica fue de 237,5 días en el grupo de niraparib más AAP y de 322,5 días en el grupo de placebo más AAP. Los acontecimientos de cardiopatía isquémica se resolvieron en el 73,3 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y en el 67,9 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

Hepatotoxicidad

La incidencia global de hepatotoxicidad fue similar en los grupos de niraparib más AAP (13,6 %) y de placebo más AAP (17,5 %) (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayoría de estos acontecimientos fueron elevaciones de bajo grado de aminotransferasas. Se produjeron acontecimientos de Grado 3 en el 2,0 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y hubo un paciente (0,2 %) con un acontecimiento de Grado 4 y un paciente (0,2 %) con un acontecimiento de Grado 5. La incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) fue del 0,7 %. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad fue de 43 días. La hepatotoxicidad se trató con interrupciones de la dosis en el 2,0 % y con la reducción de la dosis en el 0,7 % de los pacientes. El 0,5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Niraparib

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

Acetato de abiraterona

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

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

Efectos farmacodinámicos

Acetato de abiraterona

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Akeega se ha demostrado en dos estudios clínicos multicéntricos de fase III aleatorizados y controlados con placebo realizados: en pacientes con CPHSm, AMPLITUDE (estudio 67652000PCR3002), y en pacientes con CPRCm, MAGNITUDE (estudio 64091742PCR3001).

Tratamiento de pacientes con CPHSm con mutaciones BRCA1/2

AMPLITUDE es un estudio multinacional de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó el tratamiento con la combinación de niraparib (200 mg) y acetato de abiraterona (1 000 mg) más prednisona (5 mg) a diario en comparación con tratamiento de referencia con AAP en 696 pacientes con CPHSm y determinadas alteraciones en los genes HRR. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir bien niraparib más AAP (N = 348) o bien placebo más AAP (N = 348) por vía oral a diario. La aleatorización se estratificó por alteraciones de genes HRR (BRCA2 frente a CDK12 frente al resto de alteraciones patógenas), docetaxel previo para el CPHSm (sí o no), y volumen de enfermedad en la selección (alto frente a bajo). El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la muerte.

Los pacientes con CPHSm y determinadas alteraciones en los genes HRR podían haber recibido previamente ≤ 6 ciclos de docetaxel, ≤ 45 días de AAP previo, ≤ 6 meses de TDA, y hasta 2 semanas de ketoconazol. Los pacientes también podían haber recibido 1 ciclo de radiación y 1 intervención quirúrgica para el control sintomático del cáncer de próstata. Los pacientes con carcinoma microcítico o neuroendocrino de la próstata fueron excluidos del estudio. Las muestras de plasma, sangre y/o tejido tumoral de todos los pacientes se analizaron mediante pruebas validadas de secuenciación de nueva generación para determinar el estado de las mutaciones somáticas y/o germinales en los genes HRR. Se incluyeron 696 pacientes con al menos una de las siguientes mutaciones (348 recibieron Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. En el estudio había 387 pacientes con mutación en los genes BRCA1/2 (191 recibieron Akeega). En el estudio había otros 309 pacientes con una mutación en genes no BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 recibieron Akeega). La puntuación del estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF ECOG) fue de 0 en el 68,0 % de los pacientes, 1 en el 31,0 % de los pacientes, y 2 en el 1,0 % de los pacientes al inicio del estudio. La mayoría de los pacientes seguía un tratamiento de privación de andrógenos con un análogo de GnRH (95,3 %) y la castración quirúrgica con orquiectomía bilateral se notificó en el 6,5 % de los pacientes. Los pacientes que no se habían sometido a una orquiectomía previa continuaron el TDA de base con un análogo de la GnRH.

La variable primaria, la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), se definió como el intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera progresión radiológica evaluada por el investigador, o la muerte por cualquier causa, lo que primero ocurriera. La progresión radiológica se determinó como la primera aparición de progresión detectada mediante gammagrafía ósea (conforme a los criterios del Prostate Cancer Working Group 3) o lesiones en tejido blandos detectadas mediante TAC o RM (conforme a los criterios de RECIST 1.1). El tiempo hasta la progresión sintomática (TPS) se definió como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el momento de la progresión sintomática, que incluía el uso de radioterapia externa para síntomas esqueléticos o pélvicos, eventos mórbidos relacionados con el cáncer, inicio de una nueva terapia antineoplásica sistémica, y otros procedimientos relacionados con el cáncer. Los criterios de valoración se evaluaron formalmente en el orden de SLPr, TPS y supervivencia global (SG), y estos se controlaron por multiplicidad.

Los datos demográficos y las características basales de los pacientes eran comparables entre ambos grupos de tratamiento en el estudio AMPLITUDE. En general, la mediana de edad fue de 67 años (intervalo 41-92) y el 20,9 % de los pacientes tenía ≥ 75 años. En la población del estudio, el 69,5 % eran de raza blanca, el 23,8 % de raza asiática y el 3,6 % de raza negra o afroamericana. El 12 % de los pacientes eran de etnia hispana o latina. En el momento del diagnóstico, la mediana de PSA era de 107,00 ug/l (intervalo 0,1-15 900,0) y la mayoría de los pacientes (82,2 %) tenía una puntuación de Gleason ≥ 8 . Al inicio del estudio, el 98,2 % tenía metástasis óseas, el 40,8 % solo tenía metástasis óseas (sin otro foco de enfermedad metastásicos), el 16,5 % tenía metástasis viscerales (metástasis en órganos como el hígado, el pulmón o la glándula suprarrenal), y el 49,6 % tenía metástasis en los ganglios linfáticos. La mayoría de los pacientes tenía enfermedad de alto volumen (79,1 %) y el 20,9 % tenía enfermedad de bajo volumen. El tratamiento previo con docetaxel se notificó en el 16,0 % de los pacientes. Se usaron agentes de conservación ósea (bifosfonatos o denosumab) para

tratar al 24,1 % de los pacientes del grupo de niraparib más AAP y el 23,0 % de los pacientes del grupo de placebo más AAP.

En la población BRCA se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por el investigador para los pacientes tratados con niraparib más AAP, en comparación con los pacientes tratados con placebo más AAP. Los principales resultados de eficacia de la población BRCA se muestran en la Tabla 4. Los gráficos Kaplan-Meier de la SLPr evaluada por el investigador y la SG en la población BRCA se muestran en la figura 1 y 2, respectivamente.

Tabla 4: Resultados de eficacia de la población BRCA del estudio AMPLITUDE

Variables	Akeega+P ¹ (N = 191)	Placebo+AAP ¹ (N = 196)
Supervivencia libre de progresión radiológica ²		
Acontecimientos	57 (29,8 %)	93 (47,4 %)
Mediana (IC del 95 %) de tiempo hasta el acontecimiento (meses)	NE (41,20, NE)	25,99 (22,11, 41,17)
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,515 (0,370,0,717)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Tiempo hasta la progresión sintomática ³		
Acontecimientos	31 (16,2 %)	66 (33,7 %)
Mediana (IC del 95 %) de tiempo hasta el acontecimiento (meses)	NE (NE, NE)	NE (39,72, NE)
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,444 (0,290,0,681)	
Valor de <i>p</i>	0,0001	
Supervivencia global ⁴		
Acontecimientos	65 (34,0 %)	80 (40,8 %)
Mediana (IC del 95 %) de tiempo hasta el acontecimiento (meses)	52,01 (44,98, NE)	47,61 (39,36, NE)
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,799 (0,576, 1,109)	

¹ P = prednisona o prednisolona

² Análisis principal con una fecha de corte para la inclusión de datos clínicos de 07 de enero de 2025, con una mediana de seguimiento de 30,7 meses

³ Primer análisis intermedio con una fecha de corte para la inclusión de datos clínicos de 07 de enero de 2025, con una mediana de seguimiento de 30,7 meses

⁴ Segundo análisis intermedio con una fecha de corte para la inclusión de datos de 03 de octubre de 2025, con una mediana de seguimiento de 40,4 meses

NE = no evaluable

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por el investigador en la población BRCA (AMPLITUDE, análisis principal)

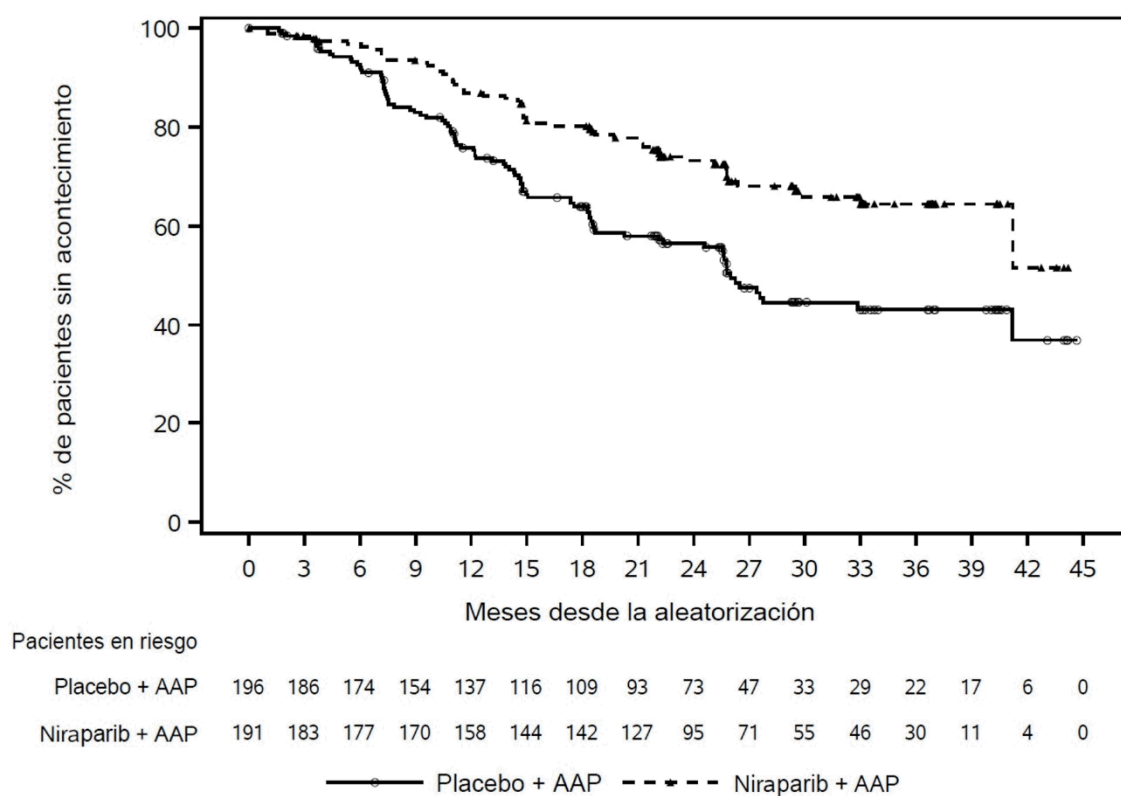
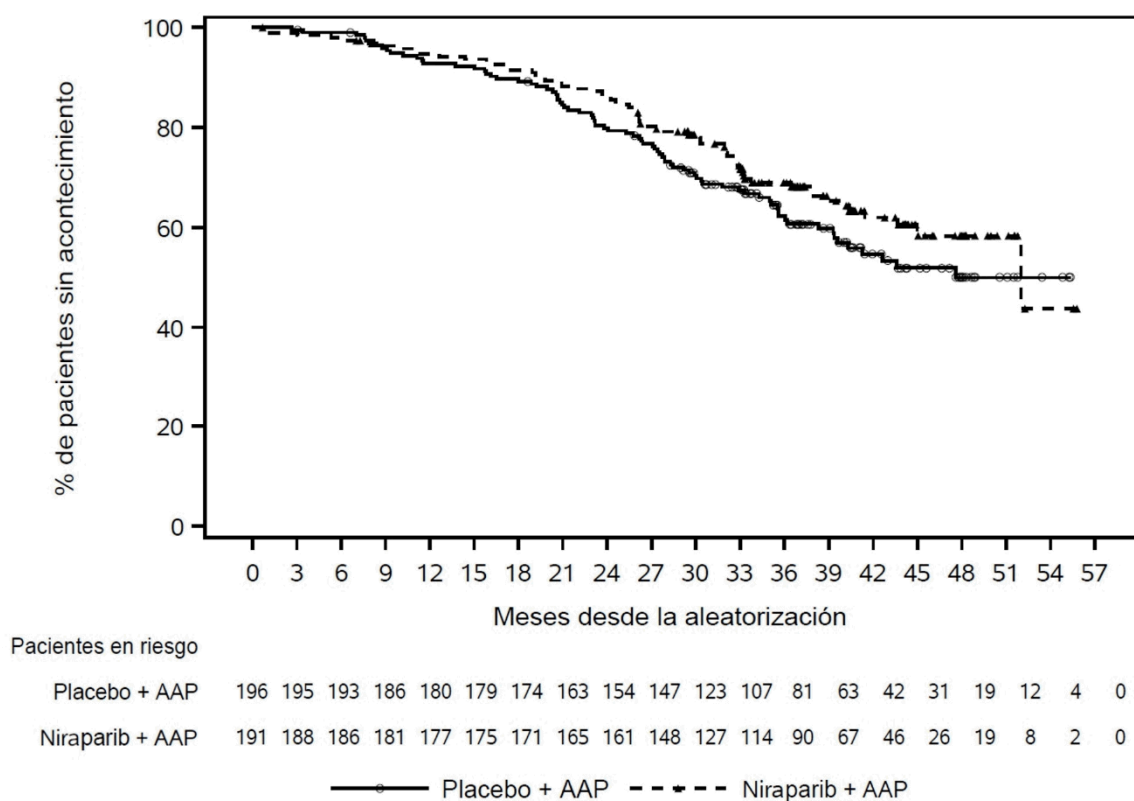


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población BRCA (AMPLITUDE, segundo análisis intermedio)



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

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

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

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

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

La Tabla 5 resume los datos demográficos y las características basales de los pacientes BRCA incluidos en la Cohorte1 del estudio MAGNITUDE. La mediana del PSA en el momento del diagnóstico fue de 41,07 µg/l (intervalo 01-12080). La puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (EF ECOG) de todos los pacientes al entrar en el estudio era de 0 o 1. Todos los pacientes que no se habían sometido a una orquiectomía previa continuaron el tratamiento de privación androgénica de base con un análogo de la GnRH.

Tabla 5: Resumen de los datos demográficos y las características basales de la Cohorte 1 del estudio MAGNITUDE (BRCA)

	Akeega+P¹ N = 113 n (%)	Placebo+AAP¹ N = 112 n (%)	Total N = 225 n (%)
Edad (años)			
< 65	39 (34,5)	37 (33,0)	76 (33,8)
≥ 65-74	44 (38,9)	52 (46,4)	96 (42,7)
≥ 75	30 (26,5)	23 (20,5)	53 (23,6)
Mediana	67,0	68,0	68,0
Intervalo	45-100	43-88	43-100
Raza			
Caucásica	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiática	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Negra	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Desconocida	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Factores de estratificación			
Exposición previa a quimioterapia con taxanos	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)

Exposición previa a tratamiento dirigido a AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Uso previo de AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Características basales de la enfermedad			
Puntuación Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Afectación ósea	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Enfermedad visceral (hígado, pulmón, glándula suprarrenal, otras)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Estadio de la metástasis en el diagnóstico inicial (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (años)	2,00	2,31	2,26
Mediana de tiempo desde CPRCm hasta la primera dosis (años)	0,27	0,28	0,27
Puntuación de dolor del BPI-SF al inicio (última puntuación antes de la primera dosis)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 a 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
Puntuación del estado funcional ECOG			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednisona o prednisolona

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada por BICR en el análisis primario en los pacientes BRCA tratados con niraparib más AAP, en comparación de los pacientes BRCA tratados con placebo más AAP. Los principales resultados de eficacia de la población BRCA se muestran en la Tabla 6. Los gráficos Kaplan-Meier de la SLPr evaluada por BICR, en la población BRCA se muestran en la figura 3.

Tabla 6: Resultados de eficacia de la población BRCA del estudio MAGNITUDE

Variables	Akeega+P ¹ (N = 113)	Placebo+AAP ¹ (N = 112)
Supervivencia libre de progresión radiológica ²		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	16,6 (13,9, NE)	10,9 (8,3, 13,8)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,553 (0,361, 0,789)	
Valor de p	0,0014	
Supervivencia global ³		
Hazard ratio (IC del 95 %)	0.788 (0.554, 1.120)	

¹ P = prednisona o prednisolona

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

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

NE = No evaluable

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por BICR en la población BRCA (MAGNITUDE, análisis primario)

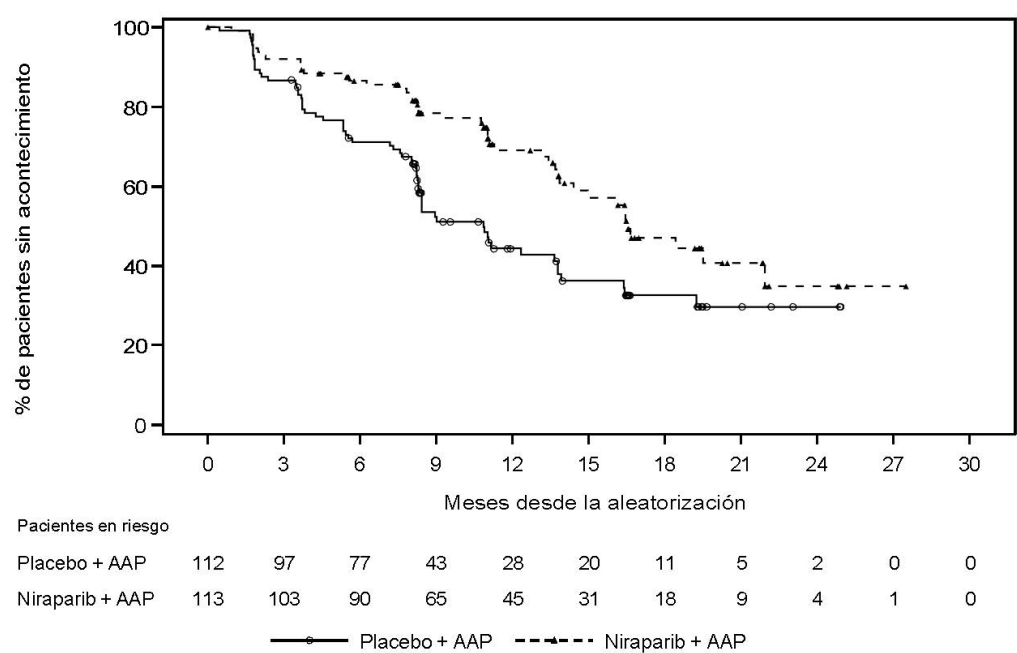
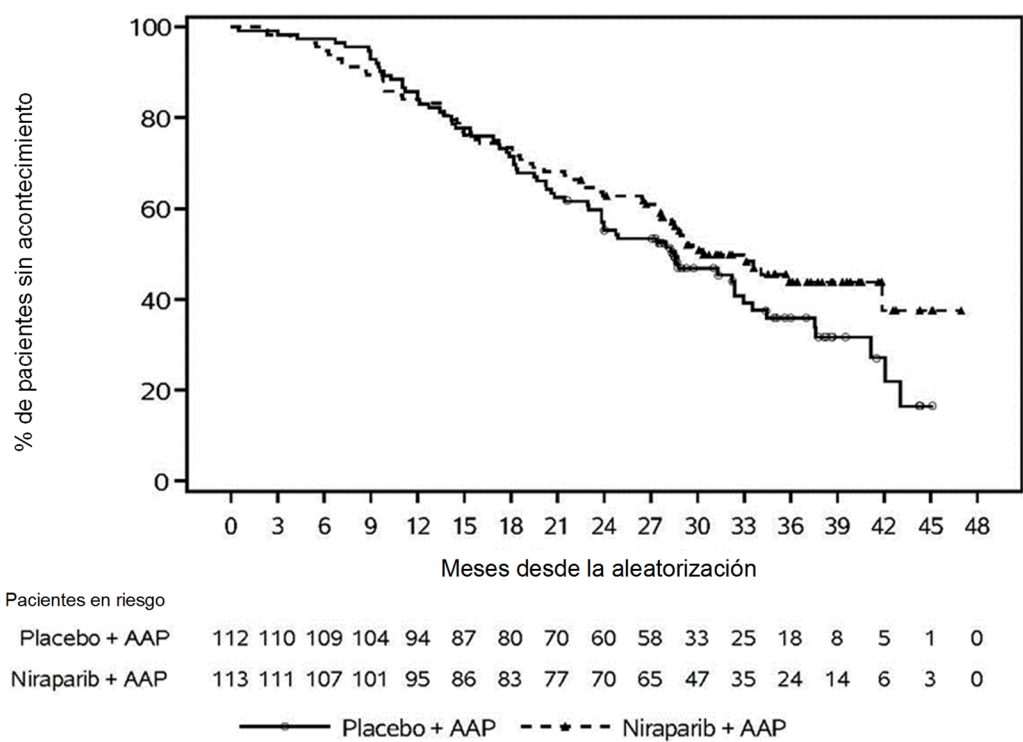


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global (Cohorte 1 del estudio MAGNITUDE, BRCA, análisis final)



Población pediátrica.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Akeega

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

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

Niraparib

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

Acetato de abiraterona

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

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

Distribución

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

Niraparib

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

Acetato de abiraterona

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

Biotransformación

Niraparib

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

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

Acetato de abiraterona

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

Eliminación

Akeega

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

Niraparib

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

Acetato de abiraterona

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

Efectos del niraparib o la abiraterona sobre los transportadores

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Peso, edad y raza

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

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Akeega

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

Niraparib

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

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

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

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

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

No se han realizado estudios de carcinogénesis con niraparib.

Acetato de abiraterona

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

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

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

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

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

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

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el acetato de abiraterona puede entrañar un riesgo para los compartimentos de aguas superficiales, aguas subterráneas y sedimentos (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

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

Recubrimiento con película

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

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

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

Recubrimiento con película

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN 50 mg/500 mg (28 días)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tome Akeega al menos dos horas después de comer. No ingiera ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar Akeega.
Trague los comprimidos enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las mujeres embarazadas o que pudieran quedarse embarazadas deben manipular Akeega con guantes.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1722/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR 50 mg/500 mg (28 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

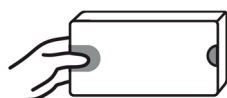
Tome Akeega al menos dos horas después de comer. No ingiera ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar Akeega.

Trague los comprimidos enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

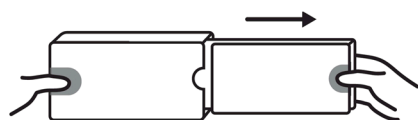
Vía oral.

(1) Mantener presionado



Mantener presionado

(2) Sacar



Sacar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

Las mujeres embarazadas o que pudieran quedarse embarazadas deben manipular Akeega con guantes.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

El medicamento no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/23/1722/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE INTERIOR 50 mg/500 mg (28 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

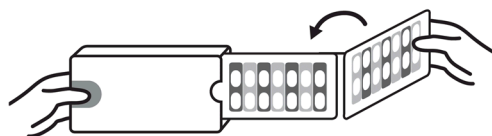
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

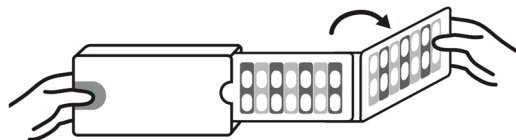
5. OTROS

Doblar para cerrar



Doblar para cerrar

Desplegar para abrir



Desplegar para abrir

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 50 mg/500 mg (Blíster cerrado en estuche interior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN 100 mg/500 mg (28 días)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tome Akeega al menos dos horas después de comer. No ingiera ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar Akeega.
Trague los comprimidos enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las mujeres embarazadas o que pudieran quedarse embarazadas deben manipular Akeega con guantes.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1722/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR 100 mg/500 mg (28 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

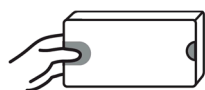
Tome Akeega al menos dos horas después de comer. No ingiera ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar Akeega.

Trague los comprimidos enteros. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

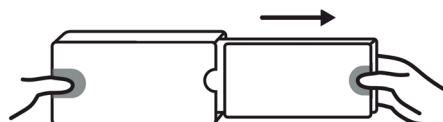
Vía oral.

(1) Mantener presionado



Mantener presionado

(2) Sacar



Sacar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las mujeres embarazadas o que pudieran quedarse embarazadas deben manipular Akeega con guantes.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1722/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE INTERIOR 100 mg/500 mg (28 días)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

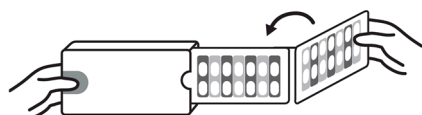
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

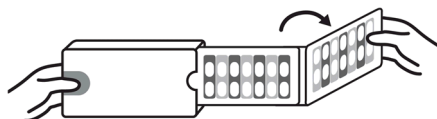
5. OTROS

Doblar para cerrar



Doblar para cerrar

Desplegar para abrir



Desplegar para abrir

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 100 mg/500 mg (Blíster cerrado en estuche interior)
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película niraparib/acetato de abiraterona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es Akeega y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akeega
3. Cómo tomar Akeega
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Akeega
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Akeega y para qué se utiliza

Akeega es un medicamento que contiene dos principios activos: niraparib y acetato de abiraterona, y actúa de dos formas distintas.

Akeega se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que tienen alteraciones en determinados genes y cuyo cáncer de próstata se ha extendido a otras partes del cuerpo (también llamado cáncer de próstata metastásico).

Niraparib es un tipo de medicamento para el cáncer denominado inhibidor de PARP. Los inhibidores de PARP bloquean una enzima llamada poli [adenosín difosfato ribosa] polimerasa (PARP). PARP ayuda a las células a reparar el ADN dañado. Cuando se bloquea la PARP, las células cancerosas no pueden reparar su ADN, lo que se traduce en la muerte de las células tumorales ayudando a controlar el cáncer.

Abiraterona hace que el organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata.

Cuando tome este medicamento, su médico le recetará además otro medicamento llamado prednisona o prednisolona. Esto es para disminuir la posibilidad de sufrir un aumento de la tensión arterial, que acumule demasiada cantidad de agua en su cuerpo (retención de líquidos) o que disminuyan los niveles de una sustancia química llamada potasio en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akeega

No tome Akeega:

- si es alérgico al niraparib o al acetato de abiraterona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es una mujer que está embarazada o pudiera estarlo.
- si tiene un daño grave en el hígado.

- en combinación con tratamiento con Ra-223 (que se usa para el tratamiento del cáncer de próstata). Esto se debe a un posible aumento del riesgo de fractura ósea o fallecimiento.

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento o mientras toma este medicamento si tiene:

- una cifra baja de células sanguíneas. Entre los signos y síntomas que es necesario controlar se encuentran la fatiga, la fiebre o la infección, y los hematomas o hemorragias anormales. Akeega también puede reducir la cifra de células sanguíneas. Su médico le hará análisis de sangre con regularidad durante su tratamiento.
- tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en la sangre (los niveles bajos de potasio en la sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco), si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos, si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular, si tiene dificultad para respirar, si ha aumentado de peso rápidamente o si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas. Su médico le medirá la tensión arterial con regularidad durante todo el tratamiento.
- dolores de cabeza, cambios en la visión, confusión o convulsiones. Estos pueden ser signos de un efecto adverso neurológico raro llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) que se ha asociado con el uso de niraparib, un principio activo de Akeega.
- fiebre alta, fatiga y otros signos y síntomas de infección grave.
- coágulos de sangre en los pulmones o en las piernas, o si los ha tenido en el pasado.
- problemas de hígado.
- un nivel bajo o alto de azúcar en sangre.
- debilidad muscular y/o dolor muscular.

Si algo de lo anterior le aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Si tiene un recuento anormal de células sanguíneas durante un largo periodo de tiempo mientras toma Akeega, esto puede ser un signo de problemas más graves con la médula ósea, como el «síndrome mielodisplásico» (SMD) o la «leucemia mieloide aguda» (LMA). Es posible que su médico desee analizar su médula ósea para detectar estos problemas.

Antes de empezar a tomar Akeega, consulte también a su médico o farmacéutico sobre:

- el efecto que Akeega puede tener en sus huesos.
- tomar prednisona o prednisolona (otro medicamento que debe tomar con Akeega).

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar tomar este medicamento.

Análisis de sangre

Akeega puede afectar a su hígado, pero es posible que no note ningún síntoma de problemas hepáticos. Por tanto, mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre de forma periódica para controlar cualquier efecto en su hígado.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes. Si un niño o un adolescente traga accidentalmente Akeega, llévelo inmediatamente al hospital y lleve este prospecto con usted para mostrárselo al médico de urgencia.

Otros medicamentos y Akeega

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Akeega puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Akeega.

El tratamiento con medicamentos que inducen al organismo a dejar de producir testosterona puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco. Informe a su médico si usted está en tratamiento con medicamentos:

- para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol);
- que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardíaco (p. ej., metadona), usada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas; moxifloxacino (un antibiótico); antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves).

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos listados arriba.

Toma de Akeega con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, «Cómo tomar Akeega»), ya que esto podría incrementar el riesgo de presentar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Akeega no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toman mujeres embarazadas.
- Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular Akeega.

Anticoncepción para hombres que usan Akeega

- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz. Utilice métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la interrupción del mismo. Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre la anticoncepción.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

Tomar Akeega puede hacer que se sienta débil, desconcentrado, cansado o mareado. Esto podría afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga precaución al conducir o utilizar máquinas.

Akeega contiene lactosa y sodio

- Akeega contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Akeega

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto debe tomar

La dosis inicial recomendada es de 200 mg/1 000 mg una vez al día.

Cómo tomar Akeega

- Tome este medicamento por vía oral
- **No tome Akeega con alimentos.**

- Tome los comprimidos de Akeega en una dosis única una vez al día con el estómago vacío **al menos una hora antes o al menos dos horas después de comer** (ver la sección 2, «Toma de Akeega con alimentos»).
- Trague los comprimidos enteros con agua. No rompa, triture ni mastique los comprimidos. Esto garantizará que el medicamento funcione lo mejor posible.
- Akeega se administra junto con un medicamento llamado prednisona o prednisolona.
 - Tome prednisona o prednisolona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
 - Tendrá que tomar prednisona o prednisolona todos los días mientras esté tomando Akeega.
 - Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. No deje de tomar prednisona o prednisolona a menos que se lo indique su médico.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Akeega.

Si toma más Akeega del que debe

Si toma más comprimidos de los que debiera, póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos.

Si olvidó tomar Akeega

Si olvidó tomar Akeega o prednisona o prednisolona, tome la dosis habitual tan pronto como lo recuerde en el mismo día.

Si olvidó tomar Akeega o prednisona o prednisolona durante más de un día, consulte con su médico inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Akeega

No deje de tomar Akeega o prednisona o prednisolona a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Akeega y busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de los síntomas siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Hematomas o hemorragias durante más tiempo del habitual si se hace daño: pueden ser signos de un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).
- Dificultad para respirar, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardíaco rápido: pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Fiebre o infección: un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia) puede aumentar el riesgo de infección. Los signos pueden ser fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o confusión, tos, dolor o sensación de ardor al orinar. Algunas infecciones pueden ser graves y provocar la muerte.

- Debilidad muscular, contracciones musculares o latidos fuertes del corazón (palpitaciones). Estos pueden ser signos de que el nivel de potasio en la sangre es bajo (hipopotasemia).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Aumento de los niveles de la enzima «fosfatasa alcalina» en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Cifras bajas de células sanguíneas debido a un problema en la médula ósea o a un cáncer de la sangre que se inicia en la médula ósea denominado «síndrome mielodisplásico» (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): no notificados con el uso de Akeega pero sí con el uso de niraparib o acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- Reacción alérgica (incluida la reacción alérgica grave que puede ser potencialmente mortal). Los signos incluyen: erupción elevada con picor (urticaria) e hinchazón, a veces de la cara o la boca (angioedema), causando dificultad para respirar y colapso o pérdida de conciencia.
- Un aumento repentino de la tensión arterial, que puede ser una emergencia médica que podría provocar daños en los órganos o puede ser potencialmente mortal.

Otros efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Entre ellos se incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- cifra baja de glóbulos blancos (leucopenia), observada en las analíticas de sangre
- cifra baja de un tipo de glóbulos blancos (linfopenia), observada en las analíticas de sangre
- tensión arterial alta
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- sensación de mareo
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- dolor de estómago
- estreñimiento
- sensación de malestar (náuseas)
- vómitos
- sensación de mucha debilidad o cansancio
- aumento de los niveles de azúcar en la sangre
- pérdida de peso
- hinchazón, incluyendo hinchazón de las manos, los tobillos o los pies
- aumento de los niveles de «creatinina» en la sangre
- sensación de calor o sudoración
- tos
- diarrea
- dolor en los músculos y las articulaciones

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- neumonía
- niveles altos de un tipo de grasa (triglicéridos, colesterol) en la sangre
- depresión
- sensación de ansiedad
- taquicardia
- sensación de que el corazón late muy deprisa, aletea o golpea en el pecho (palpitaciones)
- insuficiencia cardíaca, que provoca dificultad para respirar e hinchazón de las piernas

- ritmo cardíaco anormal, incluida fibrilación auricular
- molestias en el pecho, a menudo provocadas por la actividad física
- coágulo de sangre en los pulmones, que causa dolor en el pecho y dificultad para respirar
- indigestión
- hinchazón
- llagas en la boca
- boca seca
- erupción cutánea
- sangre en la orina
- aumento de los niveles de la enzima «aspartato aminotransferasa» en la sangre
- aumento de los niveles de la enzima «alanina aminotransferasa» en la sangre
- fracturas de hueso
- infección en el estómago o el intestino
- confusión
- sensación de gran adormecimiento con poca energía
- alteración en el sentido del gusto
- hemorragias nasales
- inflamación del revestimiento del estómago
- aumento de los niveles de «bilirrubina» en la sangre
- picor
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar
- daño en el riñón súbito, posiblemente reversible
- dolor en el pecho no relacionado con el corazón
- dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas (trastorno cognitivo)
- infección grave (sepsis)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- inflamación del ojo (conjuntivitis)
- ECG (electrocardiograma) anormal, lo que podría ser un signo de problemas cardíacos
- inflamación de los revestimientos protectores de las cavidades corporales, como la nariz, la boca o el sistema digestivo
- aumento de los niveles de gamma-«glutamyltransferasa» en la sangre
- infección cutánea
- reacción alérgica
- ataque al corazón
- inflamación en los pulmones
- insuficiencia hepática
- inflamación del hígado (hepatitis)
- hemorragia en el interior de la uretra (conducto que transporta la orina desde la vejiga)
- dolor en el pecho

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): no se han notificado con el uso de Akeega pero sí con el uso de niraparib o acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- recuento bajo de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y cambios en la visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible o PRES), que es una emergencia médica que puede provocar daños en los órganos o puede ser potencialmente mortal
- problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas de sal y agua) en los que se produce muy poca hormona, lo que puede provocar problemas como debilidad, cansancio, pérdida de apetito, náuseas, deshidratación y cambios en la piel
- inflamación de los pulmones por una reacción alérgica (alveolitis alérgica)
- enfermedad muscular (miopatía), que podría causar debilidad, rigidez o espasmos musculares

- degradación del tejido muscular (rabdomiólisis), que podría causar dolor o calambres musculares, cansancio y orina oscura

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Akeega

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (lámina de blíster, estuche interior, estuche exterior y caja) después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Akeega

- Los principios activos son niraparib y acetato de abiraterona. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido son sílice coloidal anhidra, crospovidona, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento con película contiene óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), lauril sulfato de sodio, monocaprilocaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio (E171) (ver la sección 2, Akeega contiene lactosa y sodio).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Akeega son anaranjado-amarillentos o pardo-amarillentos, de forma ovalada, con «N 50 A» grabado en una cara y lisos en la otra.

Cada caja de 28 días contiene 56 comprimidos recubiertos con película en dos estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el usuario

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película niraparib/acetato de abiraterona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es Akeega y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akeega
3. Cómo tomar Akeega
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Akeega
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Akeega y para qué se utiliza

Akeega es un medicamento que contiene dos principios activos: niraparib y acetato de abiraterona, y actúa de dos formas distintas.

Akeega se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que tienen alteraciones en determinados genes y cuyo cáncer de próstata se ha extendido a otras partes del cuerpo (también llamado cáncer de próstata metastásico).

Niraparib es un tipo de medicamento para el cáncer denominado inhibidor de PARP. Los inhibidores de PARP bloquean una enzima llamada poli [adenosín difosfato ribosa] polimerasa (PARP). PARP ayuda a las células a reparar el ADN dañado. Cuando se bloquea la PARP, las células cancerosas no pueden reparar su ADN, lo que se traduce en la muerte de las células tumorales ayudando a controlar el cáncer.

Abiraterona hace que el organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata.

Cuando tome este medicamento, su médico le recetará además otro medicamento llamado prednisona o prednisolona. Esto es para disminuir la posibilidad de sufrir un aumento de la tensión arterial, que acumule demasiada cantidad de agua en su cuerpo (retención de líquidos) o que disminuyan los niveles de una sustancia química llamada potasio en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Akeega

No tome Akeega:

- si es alérgico al niraparib o al acetato de abiraterona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es una mujer que está embarazada o pudiera estarlo.
- si tiene una lesión grave en el hígado.

- en combinación con tratamiento con Ra-223 (que se usa para el tratamiento del cáncer de próstata). Esto se debe a un posible aumento del riesgo de fractura ósea o fallecimiento.

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento o mientras toma este medicamento si tiene:

- una cifra baja de células sanguíneas. Entre los signos y síntomas que es necesario controlar se encuentran la fatiga, la fiebre o la infección, y los hematomas o hemorragias anormales. Akeega también puede reducir la cifra de células sanguíneas. Su médico le hará análisis de sangre con regularidad durante su tratamiento.
- tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en la sangre (los niveles bajos de potasio en la sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco), si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos, si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular, si tiene dificultad para respirar, si ha aumentado de peso rápidamente o si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas. Su médico le medirá la tensión arterial con regularidad durante todo el tratamiento.
- dolores de cabeza, cambios en la visión, confusión o convulsiones. Estos pueden ser signos de un efecto adverso neurológico raro llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) que se ha asociado con el uso de niraparib, un principio activo de Akeega.
- fiebre alta, fatiga y otros signos y síntomas de infección grave.
- coágulos de sangre en los pulmones o en las piernas, o si los ha tenido en el pasado.
- problemas de hígado.
- un nivel bajo o alto de azúcar en sangre.
- debilidad muscular y/o dolor muscular.

Si algo de lo anterior le aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Si tiene un recuento anormal de células sanguíneas durante un largo periodo de tiempo mientras toma Akeega, esto puede ser un signo de problemas más graves con la médula ósea, como el «síndrome mielodisplásico» (SMD) o la «leucemia mieloide aguda» (LMA). Es posible que su médico desee analizar su médula ósea para detectar estos problemas.

Antes de empezar a tomar Akeega, consulte también a su médico o farmacéutico sobre:

- el efecto que Akeega puede tener en sus huesos.
- tomar prednisona o prednisolona (otro medicamento que debe tomar con Akeega).

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Análisis de sangre

Akeega puede afectar a su hígado, pero es posible que no note ningún síntoma de problemas hepáticos. Por tanto, mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre de forma periódica para controlar cualquier efecto en su hígado.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes. Si un niño o un adolescente traga accidentalmente Akeega, llévelo inmediatamente al hospital y lleve este prospecto con usted para mostrárselo al médico de urgencia.

Otros medicamentos y Akeega

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Akeega puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Akeega.

El tratamiento con medicamentos que inducen al organismo a dejar de producir testosterona puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco. Informe a su médico si usted está en tratamiento con medicamentos:

- para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol);
- que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardíaco (p. ej., metadona), usada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas; moxifloxacino (un antibiótico); antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves).

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos listados arriba.

Toma de Akeega con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, «Cómo tomar Akeega»), ya que esto podría incrementar el riesgo de presentar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Akeega no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toman mujeres embarazadas.
- Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular Akeega.

Anticoncepción para hombres que usan Akeega

- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz. Utilice métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la interrupción del mismo. Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre la anticoncepción.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

Tomar Akeega puede hacer que se sienta débil, desconcentrado, cansado o mareado. Esto podría afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga precaución al conducir o utilizar máquinas.

Akeega contiene lactosa y sodio

- Akeega contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Akeega

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto debe tomar

La dosis inicial recomendada es de 200 mg/1 000 mg (dos comprimidos) una vez al día.

Cómo tomar Akeega

- Tome este medicamento por vía oral
- **No tome Akeega con alimentos.**

- Tome los comprimidos de Akeega en una dosis única una vez al día con el estómago vacío **al menos una hora antes o al menos dos horas después de comer** (ver la sección 2, «Toma de Akeega con alimentos»).
- Trague los comprimidos enteros con agua. No rompa, triture ni mastique los comprimidos. Esto garantizará que el medicamento funcione lo mejor posible.
- Akeega se administra junto con un medicamento llamado prednisona o prednisolona.
 - Tome prednisona o prednisolona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
 - Tendrá que tomar prednisona o prednisolona todos los días mientras esté tomando Akeega.
 - Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. No deje de tomar prednisona o prednisolona a menos que se lo indique su médico.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Akeega.

Si toma más Akeega del que debe

Si toma más comprimidos de los que debiera, póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos.

Si olvidó tomar Akeega

Si olvidó tomar Akeega o prednisona o prednisolona, tome la dosis habitual tan pronto como lo recuerde en el mismo día.

Si olvidó tomar Akeega o prednisona o prednisolona durante más de un día, consulte con su médico inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Akeega

No deje de tomar Akeega o prednisona o prednisolona a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Akeega y busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de los síntomas siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Hematomas o hemorragias durante más tiempo del habitual si se hace daño: pueden ser signos de un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).
- Dificultad para respirar, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardíaco rápido: pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Fiebre o infección: un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia) puede aumentar el riesgo de infección. Los signos pueden ser fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o confusión, tos, dolor o sensación de ardor al orinar. Algunas infecciones pueden ser graves y provocar la muerte.

- Debilidad muscular, contracciones musculares o latidos fuertes del corazón (palpitaciones). Estos pueden ser signos de que el nivel de potasio en la sangre es bajo (hipopotasemia).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Aumento de los niveles de la enzima «fosfatasa alcalina» en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Cifras bajas de células sanguíneas debido a un problema en la médula ósea o a un cáncer de la sangre que se inicia en la médula ósea denominado «síndrome mielodisplásico» (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): no notificados con el uso de Akeega pero sí con el uso de niraparib o acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- Reacción alérgica (incluida la reacción alérgica grave que puede ser potencialmente mortal). Los signos incluyen: erupción elevada con picor (urticaria) e hinchazón, a veces de la cara o la boca (angioedema), causando dificultad para respirar y colapso o pérdida de conciencia.
- Un aumento repentino de la tensión arterial, que puede ser una emergencia médica que podría provocar daños en los órganos o puede ser potencialmente mortal.

Otros efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Entre ellos se incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- cifra baja de glóbulos blancos (leucopenia), observada en las analíticas de sangre
- cifra baja de un tipo de glóbulos blancos (linfopenia), observada en las analíticas de sangre
- tensión arterial alta
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- sensación de mareo
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- dolor de estómago
- estreñimiento
- sensación de malestar (náuseas)
- vómitos
- sensación de mucha debilidad o cansancio
- aumento de los niveles de azúcar en la sangre
- pérdida de peso
- hinchazón, incluyendo hinchazón de las manos, los tobillos o los pies
- aumento de los niveles de «creatinina» en la sangre
- sensación de calor o sudoración
- tos
- diarrea
- dolor en los músculos y las articulaciones

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- neumonía
- niveles altos de un tipo de grasa (triglicéridos, colesterol) en la sangre
- depresión
- sensación de ansiedad
- taquicardia
- sensación de que el corazón late muy deprisa, aletea o golpea en el pecho (palpitaciones)
- insuficiencia cardíaca, que provoca dificultad para respirar e hinchazón de las piernas

- ritmo cardíaco anormal, incluida fibrilación auricular
- molestias en el pecho, a menudo provocadas por la actividad física
- coágulo de sangre en los pulmones, que causa dolor en el pecho y dificultad para respirar
- indigestión
- hinchazón
- llagas en la boca
- boca seca
- erupción cutánea
- sangre en la orina
- aumento de los niveles de la enzima «aspartato aminotransferasa» en la sangre
- aumento de los niveles de la enzima «alanina aminotransferasa» en la sangre
- fracturas de hueso
- infección en el estómago o el intestino
- confusión
- sensación de gran adormecimiento con poca energía
- alteración en el sentido del gusto
- hemorragias nasales
- inflamación del revestimiento del estómago
- aumento de los niveles de «bilirrubina» en la sangre
- picor
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar
- daño en el riñón súbito, posiblemente reversible
- dolor en el pecho no relacionado con el corazón
- dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas (trastorno cognitivo)
- infección grave (sepsis)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- inflamación del ojo (conjuntivitis)
- ECG (electrocardiograma) anormal, lo que podría ser un signo de problemas cardíacos
- inflamación de los revestimientos protectores de las cavidades corporales, como la nariz, la boca o el sistema digestivo
- aumento de los niveles de «gamma-glutamyltransferasa» en la sangre
- infección cutánea
- reacción alérgica
- ataque al corazón
- inflamación en los pulmones
- insuficiencia hepática
- inflamación del hígado (hepatitis)
- hemorragia en el interior de la uretra (conducto que transporta la orina desde la vejiga)
- dolor en el pecho

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): no se han notificado con el uso de Akeega pero sí con el uso de niraparib o acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- recuento bajo de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y cambios en la visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible o PRES), que es una emergencia médica que puede provocar daños en los órganos o puede ser potencialmente mortal
- problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas de sal y agua) en los que se produce muy poca hormona, lo que puede provocar problemas como debilidad, cansancio, pérdida de apetito, náuseas, deshidratación y cambios en la piel
- inflamación de los pulmones por una reacción alérgica (alveolitis alérgica)
- enfermedad muscular (miopatía), que podría causar debilidad, rigidez o espasmos musculares

- degradación del tejido muscular (rabdomiólisis), que podría causar dolor o calambres musculares, cansancio y orina oscura

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Akeega

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (lámina de blíster, estuche interior, estuche exterior y caja) después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Akeega

- Los principios activos son niraparib y acetato de abiraterona. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido son sílice coloidal anhidra, crospovidona, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento con película contiene óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), lauril sulfato de sodio, monocaprilcaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio (E171) (ver la sección 2, Akeega contiene lactosa y sodio).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Akeega son anaranjados, de forma ovalada, con «N 100 A» grabado en una cara y lisos en la otra.

Cada caja de 28 días contiene 56 comprimidos recubiertos con película en dos estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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