

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 50 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona, equivalente a 446 mg de abiraterona.

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona, equivalente a 446 mg de abiraterona.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 241 mg de lactose (ver secção 4.4)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de laranja amarelados a castanho amarelados (22 mm x 11 mm), ovais com a gravação “N 50 A” numa das faces e lisos na outra face.

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de laranja (22 mm x 11 mm), ovais com a gravação “N 100 A” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Akeega é indicado em associação com prednisona ou prednisolona:

- em associação com terapêutica de privação androgénica (ADT) no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) e mutações (germinativas e/ou somáticas) BRCA 1/2.
- no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) e mutações (germinativas e/ou somáticas) BRCA 1/2 nos quais a quimioterapia não esteja clinicamente indicada.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Akeega mais prednisona ou prednisolona deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no tratamento do cancro da próstata.

Antes do início da terapêutica com Akeega, em doentes adultos:

- com CPmHS, tem de ser determinado o estado mutacional de BRCA utilizando um método de testagem validado (ver secção 5.1).

- com CPmRC, tem de ser determinado o estado mutacional de BRCA utilizando um método de testagem validado (ver secção 5.1).

Posologia

A dose inicial recomendada de Akeega é de 200 mg/1000 mg (dois comprimidos de 100 mg de niraparib/500 mg de acetato de abiraterona) como dose única diária, aproximadamente à mesma hora todos os dias (ver abaixo o “Modo de administração”). O comprimido de 50 mg/500 mg está disponível para redução de dose.

A castração médica com um análogo da hormona libertadora de gonadotropina (GnRH) deve ser continuada durante o tratamento dos doentes não castrados cirurgicamente.

Posologia de prednisona ou prednisolona

Akeega é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona por dia para o tratamento do CPmHS.

Akeega é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona por dia para o tratamento do CPmRC.

Duração do tratamento

Os doentes devem ser tratados até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas

Em caso de omissão de uma dose de Akeega, prednisona ou prednisolona, esta deve ser tomada o mais cedo possível no mesmo dia, prosseguindo no dia seguinte com a dose diária habitual. Não devem ser tomados comprimidos adicionais para compensar a dose omitida.

Ajustes da dose para reações adversas

Reações adversas não hematológicas

Para os doentes que desenvolvem reações adversas não hematológicas de Grau ≥ 3 , o tratamento deve ser interrompido e deve ser instituída uma gestão médica apropriada (ver secção 4.4). O tratamento com Akeega não deve ser reiniciado até que os sintomas da toxicidade tenham sido resolvidos até ao Grau 1 ou à linha de base.

Reações adversas hematológicas

Para doentes que desenvolvem uma toxicidade hematológica $\geq$ Grau 3 ou intolerável, a dosagem de Akeega deve ser interrompida em vez de descontinuada e a gestão de suporte deve ser considerada. Akeega deve ser descontinuado permanentemente se a toxicidade hematológica não tiver regressado a níveis aceitáveis no prazo de 28 dias após o período de interrupção da dose.

As recomendações de ajuste da dose para trombocitopenia e neutropenia estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações de ajuste da dose para trombocitopenia e neutropenia

Grau 1	Sem alterações, considerar a monitorização semanal.
Grau 2	Pelo menos uma monitorização semanal e considerar a suspensão de Akeega até à recuperação até Grau 1 ou estado inicial. ¹ Retomar Akeega com recomendação de monitorização semanal durante 28 dias após reiniciar a dose.
Grau ≥ 3	Suspender Akeega e monitorizar pelo menos semanalmente até as plaquetas e os neutrófilos recuperarem até ao Grau 1 ou estado inicial.¹ Em seguida, retomar Akeega ou, se necessário, usar dois comprimidos da dose mais baixa (50 mg/500 mg). Recomenda-se a monitorização semanal do hemograma durante 28 dias após reiniciar a dose ou iniciar a dose mais baixa (dois comprimidos de 50 mg/500 mg). Ao iniciar a dose mais baixa, por favor consulte “Monitorização recomendada” em baixo para mais informação relacionada com a função hepática.

Segunda ocorrência ≥ grau 3	Suspender Akeega e monitorizar pelo menos semanalmente até as plaquetas e/ou neutrófilos recuperarem até Grau 1. O tratamento posterior deve recomeçar com dois comprimidos da dose mais baixa (50 mg/500 mg). Recomenda-se a monitorização semanal durante 28 dias após retomar o tratamento com Akeega na dose mais baixa. Ao iniciar a dose mais baixa (dois comprimidos de 50 mg/500 mg), por favor consulte “Monitorização recomendada” em baixo para mais informação relacionada com a função hepática. Se o doente já estiver a tomar um comprimido da dose mais baixa de Akeega (50 mg/500 mg), considerar a descontinuação do tratamento.
Terceira ocorrência ≥ grau 3	Descontinuar permanentemente o tratamento.

¹ Durante a interrupção do tratamento com Akeega, o acetato de abiraterona e prednisona ou prednisolona podem ser considerados pelo médico e administrados para manter a dose diária de acetato de abiraterona (ver informação de prescrição do acetato de abiraterona).

A dosagem adicional com Akeega só pode ser retomada quando a toxicidade devida a trombocitopenia e neutropenia melhorar para Grau 1 ou ficar resolvida, regressando ao estado inicial. O tratamento pode ser retomado com uma dose mais baixa de Akeega 50 mg/500 mg (2 comprimidos). Para reações adversas mais frequentes, ver secção 4.8.

Para a anemia de Grau ≥ 3, Akeega deve ser interrompido e deve ser disponibilizada gestão de suporte até à recuperação para Grau ≤ 2. A redução da dose (dois comprimidos de 50 mg/500 mg) deve ser considerada se a anemia persistir, com base no parecer clínico. As recomendações de ajuste da dose para anemia estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendações de ajuste da dose para anemia

Grau 1	Sem alterações, considerar a monitorização semanal.
Grau 2	Pelo menos uma monitorização semanal durante 28 dias, se a anemia inicial era de Grau ≤ 1.
Grau ≥ 3	Suspender Akeega¹ e disponibilizar gestão de suporte com monitorização pelo menos semanal até recuperação para Grau ≤ 2. A redução da dose [dois comprimidos da dose mais baixa (50 mg/500 mg)] deve ser considerada se a anemia persistir, com base no parecer clínico. Ao iniciar a dose mais baixa, por favor consulte “Monitorização recomendada” em baixo para mais informação relacionada com a função hepática.
Segunda ocorrência ≥ Grau 3	Suspender Akeega, disponibilizar gestão de suporte e monitorizar pelo menos semanalmente até recuperação para Grau ≤ 2. O tratamento posterior deve recomeçar com dois comprimidos da dose mais baixa (50 mg/500 mg). Recomenda-se a monitorização semanal durante 28 dias após retomar o tratamento com Akeega na dose mais baixa. Ao iniciar a dose mais baixa, por favor consulte “Monitorização recomendada” em baixo para mais informação relacionada com a função hepática. Se o doente já estiver a tomar um comprimido da dose mais baixa de Akeega (50 mg/500 mg), considerar a descontinuação do tratamento.
Terceira ocorrência ≥ Grau 3	Considerar a descontinuação do tratamento com Akeega com base no parecer clínico.

¹ Durante a interrupção do tratamento com Akeega, o acetato de abiraterona e prednisona ou prednisolona podem ser considerados pelo médico e administrados para manter a dose diária de acetato de abiraterona (ver informação de prescrição do acetato de abiraterona).

Hepatotoxicidade

Nos doentes que desenvolvem hepatotoxicidade $\geq$ Grau 3 (se o aumento da alanina aminotransferase [ALT] ou o aumento da aspartato aminotransferase [AST] exceder cinco vezes o limite superior do normal [LSN]), o tratamento com Akeega deve ser interrompido e a função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

O tratamento só pode ser reiniciado após o retorno dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente e a um nível de dose reduzido de um comprimido Akeega de dose regular (equivalente a 100 mg de niraparib/500 mg de acetato de abiraterona). Nos doentes submetidos a recomeço do tratamento, os níveis séricos de transaminases devem ser monitorizados, pelo menos a cada duas semanas, durante três meses, e depois todos os meses. Em caso de recorrência de hepatotoxicidade com uma dose reduzida de 100 mg/500 mg por dia (1 comprimido), o tratamento com Akeega deve ser descontinuado.

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o LSN) enquanto estiverem a tomar Akeega, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

Akeega deve ser descontinuado permanentemente para os doentes que desenvolvem uma elevação simultânea de ALT superior a $3 \times$ LSN e da bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN, na ausência de obstrução biliar ou outras causas responsáveis pela elevação simultânea (ver secção 4.4).

Monitorização recomendada

Devem ser obtidos hemogramas completos antes do início do tratamento, semanalmente durante o primeiro mês, a cada duas semanas durante os dois meses seguintes, seguido de monitorização mensal durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses durante o resto do tratamento para monitorizar alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro hematológico (ver secção 4.4).

As aminotransferases séricas e a bilirrubina total devem ser medidas antes do início do tratamento, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento, depois mensalmente durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses, durante todo o tratamento. Ao iniciar a dose mais baixa de Akeega (dois comprimidos de 50 mg/500 mg) após interrupção de dose, a função hepática deve ser monitorizada a cada duas semanas durante seis semanas devido ao risco de exposição aumentada à abiraterona (ver secção 5.2), antes de retomar a monitorização regular. O potássio sérico deve ser monitorizado mensalmente durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses durante todo o tratamento (ver secção 4.4).

A monitorização da tensão arterial deve ocorrer semanalmente durante os primeiros dois meses, mensalmente durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses, durante todo o tratamento.

Nos doentes com hipocalcemia pré-existente ou naqueles que desenvolvem hipocalcemia enquanto são tratados com Akeega, considerar manter o nível de potássio do doente $\geq 4,0$ mM.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro pré-existente (Child-Pugh Classe A). Não existem dados sobre a segurança e eficácia clínicas de doses múltiplas de Akeega quando administrado a doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh Classe B ou C). Não é possível prever um ajuste de dose. A utilização de Akeega deverá ser avaliada com cuidado em doentes com compromisso hepático moderado, nos quais o benefício deverá superar claramente o possível risco (ver secções 4.4 e 5.2). Akeega está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, embora deva realizar-se monitorização atenta de acontecimentos de segurança em caso de compromisso renal moderado devido ao potencial de exposição aumentada ao niraparib. Não existem dados sobre a utilização de Akeega em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal submetidos a hemodiálise. Akeega poderá ser somente utilizado em doentes com compromisso renal grave se o benefício superar o potencial risco e o doente deverá ser monitorizado atentamente quanto à função renal e acontecimentos adversos (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Akeega na população pediátrica.

Modo de administração

Akeega deve ser administrado por via oral.

Os comprimidos têm de ser tomados em dose única, uma vez ao dia. Akeega deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição (ver secção 5.2). Para uma absorção otimizada, os comprimidos de Akeega têm de ser engolidos inteiros com água, não devem ser partidos, esmagados ou mastigados.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

As mulheres que estão grávidas ou que possam engravidar devem usar luvas ao manusear os comprimidos (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Mulheres que estão grávidas ou que possam vir a engravidar (ver secção 4.6).

Compromisso hepático grave [Child-Pugh Classe C (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2)].

Akeega com prednisona ou prednisolona é contraindicado em combinação com o tratamento com Ra-223.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas hematológicas

Foram notificadas reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia e neutropenia) em doentes tratados com Akeega (ver secção 4.2).

Recomenda-se a realização de um hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês, a cada duas semanas durante os dois meses seguintes, seguida de monitorização mensal durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses durante o resto do tratamento, para monitorizar alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro hematológico durante o tratamento (ver secção 4.2).

Com base nos valores laboratoriais individuais, pode ser necessária uma monitorização semanal durante o segundo mês.

Se um doente desenvolver uma toxicidade hematológica persistente grave, incluindo pancitopenia que não se resolve no prazo de 28 dias após a interrupção, o tratamento com Akeega deve ser descontinuado.

Devido ao risco de trombocitopenia, outros medicamentos conhecidos por reduzir a contagem de plaquetas devem ser utilizados com precaução nos doentes tratados com Akeega (ver secção 4.8).

Ao iniciar a dose mais baixa de Akeega (dois comprimidos de 50 mg/500 mg) após interrupção de dose devido a reações adversas hematológicas, a função hepática deve ser monitorizada a cada duas semanas durante seis semanas devido ao risco de exposição aumentada à abiraterona (ver secção 5.2), antes de retomar a monitorização regular (ver secção 4.2).

Hipertensão

Akeega pode causar hipertensão e a hipertensão pré-existente deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com Akeega. A pressão arterial deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante dois meses, depois mensalmente durante o primeiro ano e depois de dois em dois meses durante o tratamento com Akeega.

Hipocalemia, retenção de fluidos e reações adversas cardiovasculares devido a níveis elevados de mineralocorticoide

Akeega pode causar hipocalemia e retenção de fluidos (ver secção 4.8), como consequência do aumento dos níveis de mineralocorticoide, resultante da inibição do CYP17 (ver secção 5.1). A administração concomitante de um corticosteroide suprime a atividade da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), o que resulta numa redução da incidência e gravidade destas reações adversas. É necessária precaução no tratamento de doentes cujas patologias médicas subjacentes possam estar comprometidas por hipocalemia (p. ex., doentes em tratamento com glicosídeos cardíacos) ou retenção de fluidos (p. ex., doentes com insuficiência cardíaca, angina de peito grave ou instável, enfarte do miocárdio ou arritmia ventricular recentes, ou com compromisso renal grave). Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes que desenvolveram hipocalemia associada ao tratamento com Akeega. A hipocalemia e a retenção de fluidos devem ser corrigidas e controladas.

Antes de tratar doentes com um risco significativo de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex., história de insuficiência cardíaca ou eventos cardíacos como doença cardíaca isquémica), a insuficiência cardíaca deve ser tratada e a função cardíaca otimizada. A retenção de fluidos (aumento de peso, edema periférico) e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorizados a cada duas semanas durante três meses, e, posteriormente, todos os meses, e as anomalias devem ser corrigidas. Akeega deve ser utilizado com precaução em doentes com história de doença cardiovascular.

A gestão dos fatores de risco cardíaco (incluindo hipertensão, dislipidemia e diabetes) deve ser otimizada nos doentes em tratamento com Akeega e estes doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de doença cardíaca.

O acetato de abiraterona, um componente de Akeega, aumenta os níveis de mineralocorticoides e comporta um risco de eventos cardiovasculares. Os níveis elevados de mineralocorticoides pode causar hipertensão, hipocalemia e retenção de fluidos. A exposição anterior a ADT bem como a idade avançada são riscos adicionais para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Os estudos AMPLITUDE e MAGNITUDE excluíram doentes com doença cardíaca clinicamente significativa, evidenciada por enfarte do miocárdio, eventos tromboticos arteriais e venosos nos 6 meses anteriores, angina grave ou instável, ou insuficiência cardíaca de Classe II a IV, segundo a classificação da New York Heart Association (NYHA), ou valor de fração de ejeção cardíaca < 50%. Os doentes com história de insuficiência cardíaca devem ser clinicamente otimizados e deve ser adotada uma gestão adequada dos sintomas. Se houver uma diminuição clinicamente significativa da função cardíaca, deve ser considerada a descontinuação de Akeega.

Infeções

Nos estudos AMPLITUDE e MAGNITUDE, ocorreram infeções graves, incluindo infeções de COVID-19 com desfecho fatal, mais frequentemente em doentes tratados com Akeega. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção. Poderão ocorrer infeções graves na ausência de neutropenia e/ou leucopenia.

Embolia pulmonar (EP)

Nos estudos AMPLITUDE e MAGNITUDE, foram notificados casos de EP em doentes tratados com Akeega com uma frequência maior em comparação com o controlo. Doentes com antecedentes de EP

ou trombose venosa podem apresentar um risco acrescido de uma ocorrência adicional. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de EP. Se ocorrerem características clínicas de EP, os doentes devem ser prontamente avaliados, seguidos de tratamento adequado.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

A PRES é uma doença neurológica rara, reversível, que pode apresentar-se com sintomas de evolução rápida, incluindo convulsões, dores de cabeça, alteração do estado mental, perturbações visuais, ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação através de exames de imagiologia cerebral, preferencialmente ressonância magnética (RM).

Houve relatos de PRES em doentes que receberam 300 mg de niraparib (um componente de Akeega) como monoterapia na população de cancro do ovário. Nos estudos AMPLITUDE e MAGNITUDE, entre os doentes com cancro da próstata tratados com 200 mg de niraparib, não foram notificados casos de PRES.

Em caso de PRES, o tratamento com Akeega deve ser descontinuado permanentemente e deve ser adotada uma gestão médica apropriada.

Hepatotoxicidade e compromisso hepático

A hepatotoxicidade tem sido reconhecida como um importante risco identificado para o acetato de abiraterona, um componente de Akeega. O mecanismo de hepatotoxicidade do acetato de abiraterona não é totalmente compreendido. Os doentes com compromisso hepático moderado e grave (classificação NCI) e os doentes com Child-Turcotte-Pugh de Classe B e C foram excluídos dos estudos de combinação de Akeega.

Em todos os estudos clínicos de Akeega, o risco de hepatotoxicidade foi mitigado pela exclusão de doentes com hepatite ou anomalias significativas nos testes de função hepática inicial (bilirrubina sérica total $> 1,5 \times \text{LSN}$ ou bilirrubina direta $> 1 \times \text{LSN}$ e AST ou ALT $> 3 \times \text{LSN}$).

Em estudos clínicos, foram observados aumentos acentuados das enzimas hepáticas, que levaram à interrupção ou descontinuação do tratamento, embora estes tenham sido pouco frequentes (ver secção 4.8). Os níveis séricos das aminotransferases e de bilirrubina total devem ser medidos antes do início do tratamento, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento e, posteriormente, todos os meses durante o primeiro ano e, posteriormente, a cada dois meses durante o resto do tratamento. Ao iniciar a dose mais baixa de Akeega (dois comprimidos de 50 mg/500 mg) após interrupção de dose, a função hepática deve ser monitorizada a cada duas semanas durante seis semanas devido ao risco de exposição aumentada à abiraterona (ver secção 5.2), antes de retomar a monitorização regular. Em caso de desenvolvimento de sintomas ou sinais clínicos sugestivos de hepatotoxicidade, as transaminases séricas devem ser medidas imediatamente. O desenvolvimento de aminotransferases elevadas em doentes tratados com Akeega deve ser prontamente gerido com a interrupção do tratamento. Se, em qualquer momento, a ALT ou a AST excederem 5 vezes o LSN, o tratamento com Akeega deve ser interrompido e a função hepática monitorizada rigorosamente. O novo tratamento pode ser reiniciado numa dose reduzida apenas após o regresso dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente (ver secção 4.2).

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em doentes com elevações de ALT ou AST $> 20 \times \text{LSN}$. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em doentes que desenvolvem uma elevação simultânea de ALT $> 3 \times \text{LSN}$ e da bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$, na ausência de obstrução biliar ou outras causas responsáveis pela elevação simultânea.

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o LSN) em qualquer momento durante a terapêutica, o tratamento com Akeega deve ser descontinuado permanentemente.

Os doentes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos. Assim, não existem dados que sustentem a utilização de Akeega nesta população.

Tem-se demonstrado que o compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B ou qualquer AST e TB > 1,5 x – 3 x LSN) aumenta a exposição sistémica à abiraterona e ao niraparib (ver secção 5.2). Não existem dados sobre a segurança e eficácia clínicas de doses múltiplas de Akeega quando administrado a doentes com compromisso hepático moderado ou grave. A utilização de Akeega deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com compromisso hepático moderado, nos quais o benefício deverá superar claramente o possível risco (ver secções 4.2 e 5.2). Akeega não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Hipoglicemia

Foram notificados casos de hipoglicemia com a administração de acetato de abiraterona (um componente de Akeega) mais prednisona ou prednisolona a doentes com diabetes pré-existente a receberem pioglitazona ou repaglinida (metabolizada por CYP2C8) (ver secção 4.5). Por conseguinte, os níveis de açúcar no sangue devem ser monitorizados em doentes com diabetes.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA)

Foram notificados casos de SMD/LMA, incluindo casos com desfecho fatal, em estudos de cancro do ovário em doentes que receberam 300 mg de niraparib (um componente de Akeega).

Nos estudos AMPLITUDE e MAGNITUDE, foi notificada SMD/LMA, incluindo casos com desfecho fatal, em doentes com cancro da próstata tratados com 200 mg de niraparib e 1000 mg de acetato de abiraterona mais prednisona ou prednisolona.

Em caso de suspeita de SMD/LMA ou de toxicidades hematológicas prolongadas que não tenham sido resolvidas com interrupção do tratamento ou redução da dose, o doente deve ser encaminhado para um hematologista para avaliação adicional. Se for confirmada SMD/LMA, o tratamento com Akeega deve ser descontinuado permanentemente e o doente deve ser tratado adequadamente.

Descontinuação da terapêutica com corticosteroides e cobertura de situações de stress

Recomenda-se precaução e monitorização da insuficiência adrenocortical nos doentes que descontinuem o tratamento com prednisona ou prednisolona. Caso o tratamento com Akeega seja mantido após a descontinuação da terapêutica com o corticosteroide, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos sintomas de níveis elevados de mineralocorticoides (ver informação acima).

Nos doentes em tratamento com prednisona ou prednisolona sujeitos a níveis não-habituais de stress, pode estar indicado um aumento da dose de corticosteroide antes, durante e após a situação de stress.

Densidade óssea

Pode ocorrer diminuição da densidade óssea em homens com cancro da próstata metastático avançado. Este efeito pode ser potenciado pelo uso combinado de acetato de abiraterona (um componente de Akeega) com um glucocorticoide.

Aumento das fraturas e mortalidade em combinação com dicloreto de rádio (Ra) 223

O tratamento com Akeega mais prednisona ou prednisolona em combinação com o tratamento com Ra-223 está contraindicado (ver secção 4.3) devido a um risco acrescido de fraturas e a uma tendência para o aumento da mortalidade entre doentes com cancro da próstata assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, tal como observado em estudos clínicos com acetato de abiraterona, um componente de Akeega.

Recomenda-se que o tratamento subsequente com Ra-223 não seja iniciado durante pelo menos cinco dias após a última administração de Akeega em combinação com prednisona ou prednisolona.

Hiperglicemia

A utilização de glucocorticoides pode potenciar a hiperglicemia, pelo que os níveis de açúcar no sangue devem ser medidos frequentemente em doentes com diabetes.

Efeitos no músculo esquelético

Não foram observados casos de miopatia e rabdomiólise em doentes tratados com Akeega. Em estudos de monoterapia com acetato de abiraterona (um componente de Akeega), a maioria dos casos desenvolveu-se durante os primeiros seis meses de tratamento e recuperou após a descontinuação do acetato de abiraterona. Recomenda-se precaução em doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por estarem associados a miopatia/rabdomiólise.

Interações com outros medicamentos

Durante o tratamento deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 a menos que não exista alternativa terapêutica, devido ao risco de diminuição da exposição à abiraterona (ver secção 4.5).

Lactose e sódio

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Não foi realizado nenhum estudo clínico de avaliação das interações medicamentosas com Akeega. As interações que foram identificadas em estudos com componentes individuais de Akeega (niraparib ou acetato de abiraterona) determinam as interações que podem ocorrer com Akeega.

Efeitos de outros medicamentos no niraparib ou acetato de abiraterona

Indutores e inibidores de CYP3A4

Abiraterona é um substrato do CYP3A4. Num estudo clínico em indivíduos saudáveis pré-tratados com o forte indutor do CYP3A4, rifampicina 600 mg por dia durante seis dias, seguido de uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona, a AUC_{∞} média plasmática de abiraterona diminuiu em 55%. Durante o tratamento com Akeega, deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hipericão [*Hypericum perforatum*]), a menos que não exista alternativa terapêutica (ver secção 4.4).

Num outro estudo clínico de indivíduos saudáveis, a co-administração de cetoconazol, um forte inibidor do CYP3A4, não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de abiraterona.

Efeitos do niraparib ou acetato de abiraterona noutros medicamentos

Substratos de CYP2D6

Abiraterona é um inibidor do CYP2D6. Num estudo clínico para determinar os efeitos do acetato de abiraterona mais prednisona (AAP) numa dose única de dextrometorfano, substrato do CYP2D6, a exposição sistémica (AUC) do dextrometorfano aumentou aproximadamente 2,9 vezes. A AUC_{24} do dextrometorfano, o metabolito ativo do dextrometorfano, aumentou em aproximadamente 33%. Deve considerar-se uma redução da dose em medicamentos com um índice terapêutico estreito que sejam metabolizados pelo CYP2D6. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 incluem metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona e tramadol.

Substratos de CYP2C8

Abiraterona é um inibidor do CYP2C8. Num estudo clínico em indivíduos saudáveis, a AUC da pioglitazona, um substrato do CYP2C8, foi aumentada em 46% e as AUC para M-III e M-IV, os metabolitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada quando a pioglitazona foi administrada em conjunto com uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade relacionada com um substrato do CYP2C8 com um índice terapêutico estreito se utilizado concomitantemente com Akeega, por causa do componente acetato de

abiraterona. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2C8 incluem pioglitazona e repaglinida (ver secção 4.4).

Interações farmacodinâmicas

A utilização de Akeega com vacinas ou agentes imunossupressores não foi estudada.

Os dados sobre niraparib, em combinação com medicamentos citotóxicos, são limitados. Deve ter-se precaução se Akeega for utilizado em combinação com vacinas vivas ou atenuadas, agentes imunossupressores ou com outros medicamentos citotóxicos.

Utilização com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT

Uma vez que o tratamento de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se precaução durante a administração de Akeega com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de Pointes* tais como antiarrítmicos de classe IA (p. ex., quinidina, disopiramida) ou de classe III (p. ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Utilização com espironolactona

A espironolactona liga-se ao recetor androgénico e poderá aumentar os níveis do antígeno específico da próstata (PSA). A utilização com Akeega não é recomendada (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Desconhece-se se os componentes de Akeega ou os seus metabolitos estão presentes no sémen.

Durante o tratamento e nos quatro meses após a última dose de Akeega:

- É necessário preservativo caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher grávida.
- Caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar, deve usar um preservativo, juntamente com outro método contraceutivo eficaz.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Gravidez

Akeega não deve ser usado em mulheres (ver secção 4.3).

Não existem dados relativos à utilização de Akeega em mulheres grávidas. Akeega tem o potencial de causar danos fetais com base no mecanismo de ação de ambos os componentes e nos resultados dos estudos em animais com acetato de abiraterona. Não foram realizados estudos de toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento animal com niraparib (ver secção 5.3).

Amamentação

Akeega não deve ser utilizado em mulheres.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre a fertilidade com Akeega. Em estudos em animais, a fertilidade masculina foi reduzida com niraparib ou acetato de abiraterona, embora os efeitos tenham sido reversíveis após a cessação do tratamento (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Akeega sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes que tomam Akeega podem sentir astenia, fadiga, tonturas ou dificuldades de concentração. Os doentes devem ter precaução ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de Akeega baseia-se em dados agrupados de dois ensaios clínicos de Fase 3 com 559 doentes (AMPLITUDE [n=347] e MAGNITUDE coorte 1 [n=212]). As reações adversas mais frequentes de todos os graus que ocorreram em > 10% no braço de niraparib mais AAP foram anemia (51,9%), hipertensão (40,1%), fadiga (39,7%), dor musculoesquelética (35,8%), obstipação (34,7%), náuseas (28,6%), hipocalcemia (22,0%), trombocitopenia (20,9%), neutropenia (19,7%), edema (18,1%), infeções do trato respiratório (17,7%), dispneia (16,6%), vômitos (15,7%), diminuição do apetite (15,0%), leucopenia (14,5%), afrontamentos (14,1%), tonturas (14,0%), diminuição de peso (14,0%), dor abdominal (13,4%), hiperglicemia (13,4%), insónia (13,1%), diarreia (12,3%), linfopenia (12,2%), dor de cabeça (12,0%), creatinina no sangue aumentada (11,8%), infeção do trato urinário (11,8%) e tosse (10,4%). As reações adversas de Grau 3-4 mais frequentemente observadas foram anemia (29,7%), hipertensão (22,7%), hipocalcemia (9,3%), neutropenia (8,4%), trombocitopenia (7,5%) e linfopenia (5,2%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categorias de frequência. As categorias de frequência estão definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas identificadas em estudos clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	muito frequentes	infeções do trato respiratório ¹ , infeção do trato urinário ²
	frequentes	pneumonia, infeção gastrointestinal ³ , sépsis ⁴
	pouco frequentes	infeção cutânea ⁵ , conjuntivite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	pouco frequentes	síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda
Doenças do sangue e do sistema linfático	muito frequentes	anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
	desconhecida	pancitopenia ⁶
Doenças do sistema imunitário	pouco frequentes	hipersensibilidade ⁷
Doenças endócrinas	desconhecida	insuficiência suprarrenal ⁸
Doenças do metabolismo e da nutrição	muito frequentes	diminuição do apetite, hipocalcemia, hiperglicemia
	frequentes	perturbações do metabolismo lipídico ⁹
Perturbações do foro psiquiátrico	muito frequentes	insónia
	frequentes	depressão, ansiedade, estado confusional

Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	tonturas, dor de cabeça
	frequentes	letargia, perturbação cognitiva, disgeusia ¹⁰
	desconhecida	síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) ⁶
Cardiopatias	frequentes	insuficiência cardíaca ¹¹ , arritmia ¹² , angina de peito ¹³ , taquicardia ¹⁴ , palpitações
	pouco frequentes	enfarte do miocárdio ¹⁵
Vasculopatias	muito frequentes	hipertensão ¹⁶ , afrontamentos
	desconhecida	crise hipertensiva ⁶
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	dispneia ¹⁷ , tosse
	frequentes	embolia pulmonar, epistaxe
	pouco frequentes	pneumonite
	desconhecida	alveolite alérgica ⁸
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	obstipação, náuseas, vômitos, dor abdominal ¹⁸ , diarreia
	frequentes	gastrite, distensão abdominal, dispepsia, estomatite, boca seca
Afeções hepatobiliares	frequentes	hiperbilirrubinemia
	pouco frequentes	insuficiência hepática, hepatite ¹⁹
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	erupção cutânea ²⁰ , prurido, reação de fotossensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	muito frequentes	dor musculoesquelética ²¹
	desconhecida	rabdomiólise ⁸ , miopatia ⁸
Doenças renais e urinárias	frequentes	hematúria, lesão renal aguda
	pouco frequentes	hemorragia uretral
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	fadiga ²² , edema ²³
	frequentes	dor torácica não cardíaca
	pouco frequentes	dor torácica, inflamação da mucosa
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	diminuição de peso, creatinina sanguínea aumentada
	frequentes	fosfatase alcalina no sangue aumentada, AST aumentada, ALT aumentada
	pouco frequentes	prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, gama-glutamyltransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	frequentes	fraturas ²⁴

¹ Inclui infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório inferior, laringite, rinite, bronquite, nasofaringite, infecção viral do trato respiratório, laringofaringite, infecção viral do trato respiratório superior

² Inclui cistite

³ Inclui gastroenterite, gastroenterite viral, esofagite fúngica, candidíase esofágica, candidíase orofaríngea

⁴ Inclui urosepsis

⁵ Inclui infecção estreptocócica

⁶ Não observado com Akeega. Notificado com monoterapia de niraparib

⁷ Foi observada hipersensibilidade sem anafilaxia no AMPLITUDE. Não foram notificadas reações anafiláticas nos estudos clínicos com Akeega, mas foram notificadas após a comercialização com monoterapia de niraparib

⁸ Não observado com Akeega. Notificado na experiência pós-comercialização com monoterapia de abiraterona

⁹ Inclui hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia

-
- 10 Inclui perturbação do paladar
 - 11 Inclui insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, coração pulmonar, disfunção ventricular esquerda
 - 12 Inclui fibrilhação auricular, extrassístoles, extrassístoles supraventriculares, extrassístoles ventriculares, arritmia sinusal
 - 13 Inclui doença arterial coronária, síndrome coronária aguda
 - 14 Inclui taquicardia sinusal, taquicardia auricular
 - 15 Inclui isquemia do miocárdio
 - 16 Inclui hipertensão sistólica
 - 17 Inclui dispneia de esforço
 - 18 Inclui dor abdominal superior, dor abdominal inferior
 - 19 Inclui função hepática anormal, hepatite aguda, hepatite fulminante, citólise hepática, hepatotoxicidade
 - 20 Inclui eritema, dermatite, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea pruriginosa
 - 21 Inclui artralgia, dor lombar, mialgia, desconforto musculoesquelético
 - 22 Inclui astenia
 - 23 Inclui edema periférico, tumefação, edema facial, tumefação periférica, tumefação facial
 - 24 Inclui osteoporose, fratura da costela, fratura do colo do fêmur, fratura do fêmur, fratura do tornozelo, fratura do úmero, fratura da fibula, fratura do membro inferior, fratura do esterno, fratura por stress, fratura do membro superior, fratura do acetábulo, fratura do rádio, fratura vertebral torácica, fratura da tíbia

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas selecionadas descritas abaixo baseiam-se em dados agrupados de dois estudos clínicos de Fase 3 com 559 doentes (AMPLITUDE [n=347] e MAGNITUDE coorte 1 [n=212]).

Toxicidades hematológicas

As toxicidades hematológicas (anemia, trombocitopenia e neutropenia), incluindo os resultados laboratoriais, são as reações adversas mais frequentes atribuíveis ao niraparib (um componente de Akeega). Estas toxicidades ocorreram geralmente nos primeiros três meses de tratamento, com a incidência a diminuir ao longo do tempo.

Nos estudos MAGNITUDE e AMPLITUDE, os seguintes parâmetros hematológicos foram critérios de inclusão: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1500 células/ μ l; plaquetas $\geq 100\,000$ células/ μ l e hemoglobina ≥ 9 g/dl. As reações adversas hematológicas foram geridas com monitorização laboratorial e modificações de dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Anemia

A anemia foi a reação adversa mais frequente (51,9%) e o evento de Grau 3-4 mais frequentemente observado (29,7%). A anemia ocorreu na fase inicial da terapêutica (mediana de tempo até ao início de 64,5 dias). As interrupções de dose ocorreram em 26,1% e as reduções de dose em 13,6% dos doentes. A anemia foi gerida com, pelo menos, uma transfusão de glóbulos vermelhos em 25,9% dos doentes. A descontinuação ocorreu em 2,5% dos doentes.

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em 20,9% dos doentes tratados, e 7,5% dos doentes apresentaram trombocitopenia de Grau 3-4. A mediana de tempo desde a primeira dose até ao seu aparecimento foi de 56 dias. A trombocitopenia foi gerida com modificação da dose (interrupção em 9,5% e redução em 1,6%) e transfusão de plaquetas (2,1%) quando apropriado (ver secção 4.2). A descontinuação ocorreu em 0,5% dos doentes. Ocorreu trombocitopenia e eventos de hemorragia sem risco de vida em 2,3% dos doentes.

Neutropenia

Foi notificada neutropenia em 19,7% dos doentes e neutropenia de Grau 3-4 em 8,4% dos doentes. A mediana de tempo desde a primeira dose até à primeira notificação de neutropenia foi de 58 dias. A neutropenia levou à interrupção do tratamento em 8,9% dos doentes e à redução da dose em 1,3%. A descontinuação ocorreu em 0,4% dos doentes. Foi notificada neutropenia e infeção em 2,5% dos doentes.

Hipertensão

A hipertensão é uma reação adversa para ambos os componentes de Akeega e os doentes com hipertensão não-controlada (tensão arterial sistólica persistente [TA] ≥ 160 mmHg ou tensão arterial diastólica ≥ 100 mmHg) foram excluídos em todos os estudos de combinação.

Foi notificada hipertensão em 40,6% dos doentes, dos quais 22,9% tinham Grau ≥ 3 . A mediana de tempo até ao início da hipertensão foi de 70 dias. A hipertensão foi gerida com medicamentos adjuvantes.

Os doentes devem ter a tensão arterial controlada antes de iniciar Akeega e a tensão arterial deve ser monitorizada durante o tratamento (ver secção 4.4).

Acontecimentos cardíacos

A incidência de acontecimentos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) de cardiopatia (todos os graus) foi semelhante no braço de niraparib mais AAP e no braço de placebo mais AAP, exceto na categoria de arritmia, onde foram observados AAs em 17,2% dos doentes no braço de niraparib mais AAP e em 7,9% dos doentes no braço de placebo mais AAP (ver secção 4.4). A maior frequência de arritmias deveu-se em grande parte a acontecimentos de baixo grau de palpitações, taquicardias e arritmias auriculares. A mediana de tempo até ao início dos acontecimentos de arritmias foi de 150,5 dias no braço de niraparib mais AAP e 233,5 dias no braço de placebo mais AAP. Os acontecimentos de arritmia foram resolvidos em 70,8% dos doentes no braço de niraparib mais AAP e em 72,7% dos doentes no braço de placebo mais AAP.

A incidência de insuficiência cardíaca (termo agrupado) foi de 4,7% no braço de niraparib mais AAP vs. 1,8% no braço de placebo mais AAP. A mediana de tempo até ao início de insuficiência cardíaca foi de 359,5 dias no braço de niraparib mais AAP e 165,5 dias no braço de placebo mais AAP. Os acontecimentos de insuficiência cardíaca foram resolvidos em 42,3% dos doentes do braço de niraparib mais AAP e em 40% dos doentes no braço de placebo mais AAP.

A incidência de doença cardíaca isquémica (termo agrupado) foi de 5,4% no braço de niraparib mais AAP vs. 5,0% no braço de placebo mais AAP. A doença cardíaca isquémica incluiu angina, doença ou estenose da artéria coronária, enfarte do miocárdio, alterações laboratoriais (tais como aumento da troponina) e alterações no eletrocardiograma compatíveis com doença cardíaca isquémica. A mediana de tempo até ao início de doença cardíaca isquémica foi de 237,5 dias no braço de niraparib mais AAP e 322,5 dias no braço de placebo mais AAP. Os acontecimentos de doença cardíaca isquémica foram resolvidos em 73,3% dos doentes no braço de niraparib mais AAP e em 67,9% dos doentes do braço de placebo mais AAP.

Hepatotoxicidade

A incidência global de hepatotoxicidade foi semelhante nos braços de niraparib mais AAP (13,6%) e de placebo mais AAP (17,5%) (ver secções 4.2 e 4.4). A maioria destes acontecimentos foram elevações de aminotransferases de baixo grau. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 2,0% dos doentes no braço de niraparib mais AAP e houve um (0,2%) doente com um acontecimento de Grau 4 e um (0,2%) doente com um acontecimento de Grau 5. A incidência de acontecimentos adversos graves (SAEs) foi de 0,7%. A mediana de tempo até ao início da hepatotoxicidade foi de 43 dias. A hepatotoxicidade foi gerida com interrupções de dose em 2,0% e redução de dose em 0,7% dos doentes. A descontinuação ocorreu em 0,5% dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico no caso de sobredosagem de Akeega. Em caso de sobredosagem, os médicos devem seguir medidas gerais de suporte e devem tratar os doentes de forma sintomática, incluindo a monitorização de arritmias, hipocalemia e sinais e sintomas de retenção de fluidos. A função hepática também deve ser avaliada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK52

Mecanismo de ação

Akeega é uma combinação de niraparib, um inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), e acetato de abiraterona (um pró-fármaco da abiraterona), um inibidor de CYP17 que visa duas dependências oncogénicas em doentes com cancro da próstata metastático com mutações nos genes do mecanismo de reparação recombinante homólogo (HRR).

Niraparib

O niraparib é um inibidor das enzimas poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel na reparação do DNA. Estudos *in vitro* mostraram que a citotoxicidade induzida pelo niraparib pode envolver a inibição da atividade enzimática da PARP e aumento da formação de complexos PARP-DNA, resultando em danos no DNA, apoptose e morte celular.

Acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona é convertido *in vivo* em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios. A abiraterona, especificamente, inibe seletivamente a enzima 17 α -hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos tumorais testicular, suprarrenal e prostático. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17 α -hidroxilação e quebra da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais (ver secção 4.4).

O carcinoma da próstata sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) ou orquiectomia diminuem a produção de androgénios nos testículos, mas não afetam a produção nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com acetato de abiraterona reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).

Efeitos farmacodinâmicos

Acetato de abiraterona

A abiraterona reduz a testosterona sérica e outros androgénios para níveis inferiores aos alcançados através do uso de análogos da LHRH isoladamente ou de orquiectomia. Isto resulta da inibição seletiva da enzima CYP17 necessária à biossíntese de androgénios.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Akeega foi estabelecida em dois estudos clínicos de Fase 3 multicêntricos, aleatorizados e controlados por placebo: em doentes com CPmHS, o AMPLITUDE (Estudo 67652000PCR3002) e, em doentes com CPmRC, o MAGNITUDE (Estudo 64091742PCR3001).

Tratamento de doentes com CPmHS com mutações BRCA 1/2

AMPLITUDE é um estudo de Fase 3, multinacional, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo para avaliar o tratamento com a combinação de niraparib (200 mg) e acetato de abiraterona (1000 mg) mais prednisona (5 mg) diariamente *versus* o tratamento de referência AAP em 696 doentes com CPmHS e mutações genéticas selecionadas de HRR. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receberem ou niraparib mais AAP (N=348) ou placebo mais AAP (N=348) por via oral diariamente. A aleatorização foi estratificada de acordo com a mutação genética de HRR (BRCA2 *versus* CDK12 *versus* todas as outras mutações patogénicas), tratamento prévio com docetaxel para o CPmHS (sim ou não) e volume da doença na aleatorização (alto *versus* baixo). O tratamento foi contínuo até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou morte.

Os doentes com CPmHS e mutações genéticas selecionadas de HRR podiam ter recebido previamente ≤ 6 ciclos de docetaxel, ≤ 45 dias de AAP prévio, ≤ 6 meses de ADT e até 2 semanas de cetoconazol. Os doentes podiam também ter recebido 1 regime de radioterapia e 1 intervenção cirúrgica para controlo sintomático do cancro da próstata. Os doentes com carcinoma de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino da próstata foram excluídos do estudo. Amostras de plasma, sangue e/ou tecido tumoral de todos os doentes foram testadas através de testes de sequenciação de nova geração validados para determinar o estado da mutação genética germinativa e/ou somática de HRR. Foram incluídos 696 doentes com, pelo menos, uma das seguintes mutações (348 dos quais receberam Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Foram incluídos no estudo 387 indivíduos com mutação BRCA1/2 (191 receberam Akeega). Foram adicionalmente incluídos no estudo 309 doentes com mutação não-BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 receberam Akeega). O índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) foi de 0 em 68,0% dos doentes, 1 em 31,0% dos doentes e 2 em 1,0% dos doentes na entrada no estudo. A maioria dos doentes tinham recebido privação androgénica com um análogo da GnRH (95,3%) e foi notificada castração cirúrgica com orquiectomia bilateral em 6,5% dos doentes. Os doentes que não tinham recebido orquiectomia prévia continuaram ADT com um análogo da GnRH.

O parâmetro de avaliação primário, a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS), foi definido como o intervalo de tempo entre a data da aleatorização e a data da primeira progressão radiográfica avaliada pelo investigador ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. A progressão radiográfica foi determinada como a primeira ocorrência de progressão em cintigrafia óssea (de acordo com os critérios do *Prostate Cancer Working Group 3*) ou lesões nos tecidos moles avaliadas por TC ou RM (de acordo com os critérios RECIST 1.1). O tempo até à progressão sintomática (TSP) foi definido como o tempo entre a aleatorização e a progressão sintomática, a qual incluiu a utilização de radioterapia externa para alívio de sintomas esqueléticos ou pélvicos, acontecimentos de morbilidade relacionados com o cancro, início de uma nova terapêutica sistémica antineoplásica e outros procedimentos relacionados com o cancro. Os parâmetros de avaliação foram testados formalmente pela ordem de rPFS, TSP e sobrevivência global (OS), sendo controlados quanto à multiplicidade.

A demografia e as características iniciais dos doentes foram comparáveis entre os dois braços de tratamento no estudo AMPLITUDE. Globalmente, a idade mediana no início do estudo foi de 67 anos (intervalo: 41–92) e 20,9% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade. Na população do estudo, 69,5% eram caucasianos, 23,8% eram asiáticos e 3,6% eram negros ou afro-americanos. A etnia hispânica ou latina foi notificada em 12% dos doentes. No momento do diagnóstico, a mediana de PSA foi de 107,00 $\mu\text{g/l}$ (intervalo: 0,1–15 900,0) e a maioria dos doentes (82,2%) apresentava uma pontuação de Gleason ≥ 8 . Na entrada no estudo, 98,2% apresentavam metástases ósseas, 40,8% tinham metástases ósseas apenas (sem outros locais metastáticos), 16,5% apresentavam metástases viscerais (metástases em órgãos como fígado, pulmão ou glândula suprarrenal) e 49,6% tinham metástases ganglionares. A maioria dos doentes apresentava doença de alto volume (79,1%) e 20,9% apresentavam doença de baixo volume. O tratamento prévio com docetaxel foi notificado em 16,0% dos doentes. Agentes de proteção óssea (bifosfonatos ou denosumab) foram utilizados em 24,1% dos doentes no braço de niraparib mais AAP e em 23,0% dos doentes no braço de placebo mais AAP.

Na população BRCA mutada, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na rPFS avaliada pelo investigador para doentes tratados com niraparib mais AAP, em comparação com doentes tratados com placebo mais AAP. Os resultados de eficácia principais na população BRCA mutada estão presentes na Tabela 4. As curvas de Kaplan-Meier da rPFS e da OS avaliadas pelo investigador na população BRCA mutada são apresentadas na Figura 1 e 2, respetivamente.

Tabela 4: Resultados da eficácia a partir da população BRCA do estudo AMPLITUDE

Parâmetros de avaliação	Akeega+P ¹ (N=191)	Placebo+AAP ¹ (N=196)
Sobrevivência livre de progressão radiográfica ²		
Acontecimentos	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Mediana (IC de 95%) do tempo até ao acontecimento (meses)	NE (41,20; NE)	25,99 (22,11; 41,17)
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,515 (0,370; 0,717)	
Valor de p	<0,0001	
Tempo até à progressão sintomática ³		
Acontecimentos	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Mediana (IC de 95%) do tempo até ao acontecimento (meses)	NE (NE; NE)	NE (39,72; NE)
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,444 (0,290; 0,681)	
Valor de p	0,0001	
Sobrevivência global ⁴		
Acontecimentos	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Mediana (IC de 95%) do tempo até ao acontecimento (meses)	52,01 (44,98; NE)	47,61 (39,36; NE)
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,799 (0,576; 1,109)	

¹ P=prednisona ou prednisolona

² Análise primária com data de *cut-off* clínico de 07 de janeiro de 2025, com mediana de seguimento de 30,7 meses

³ Primeira análise interina com data de *cut-off* clínico de 07 de janeiro de 2025, com mediana de seguimento de 30,7 meses

⁴ Segunda análise interina com data de *cut-off* clínico de 03 de outubro de 2025, com mediana de seguimento de 40,4 meses

NE = não estimável

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão radiográfica avaliada pelo investigador na população BRCA mutada (AMPLITUDE, análise primária)

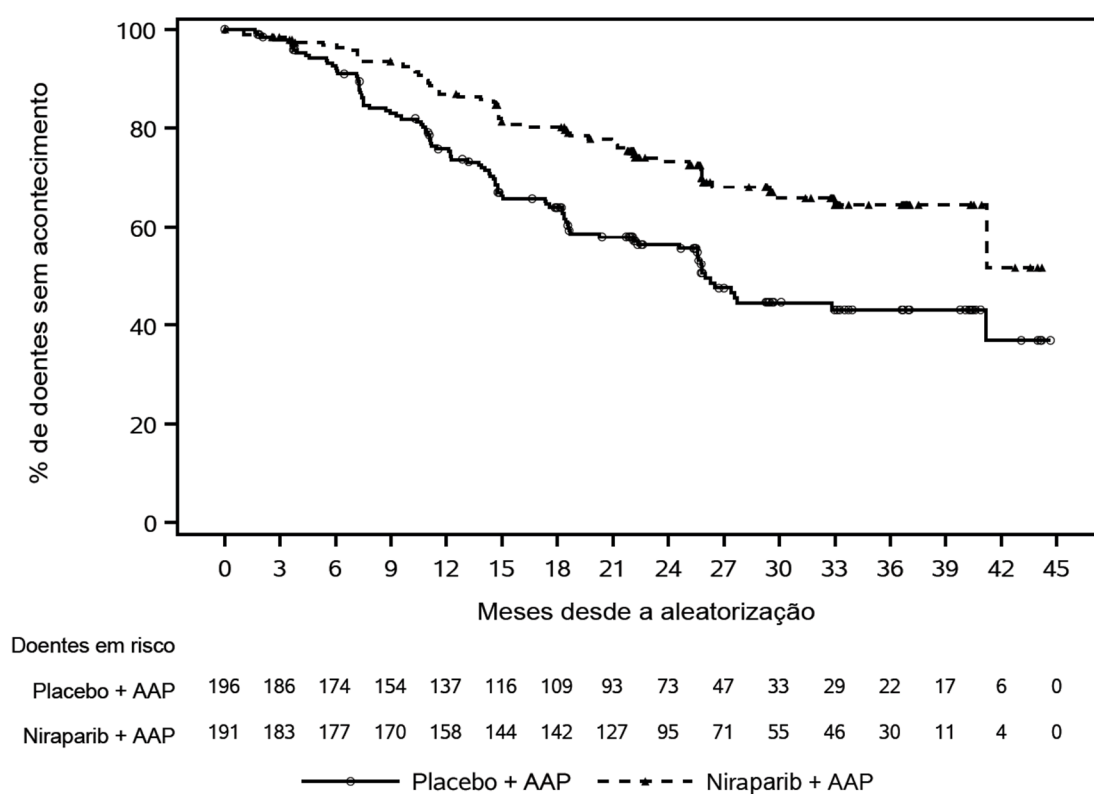
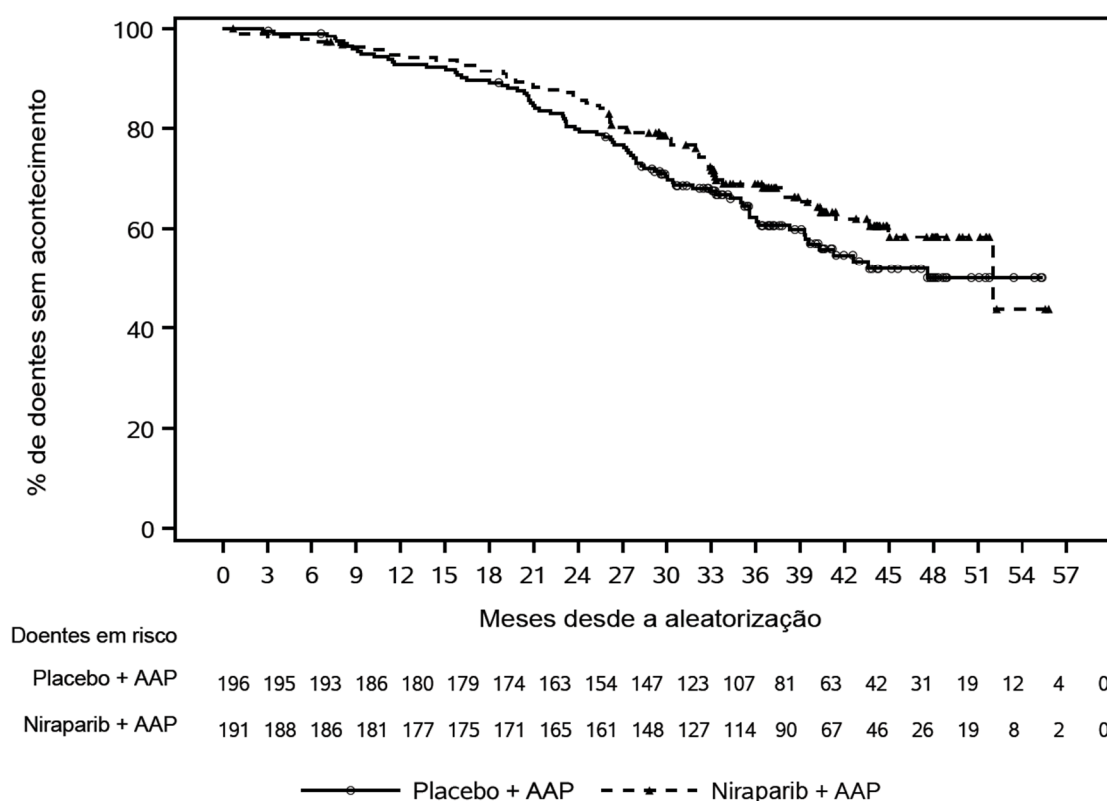


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global avaliada na população BRCA mutada (AMPLITUDE, segunda análise interina)



Tratamento de primeira linha de doentes com CPmRC com mutações BRCA 1/2

MAGNITUDE foi um estudo Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo que avaliou o tratamento com a combinação de niraparib (200 mg) e acetato de abiraterona (1000 mg) mais prednisona (10 mg) diariamente versus o tratamento de referência AAP. Os dados de eficácia baseiam-se na Coorte 1 que consistiu em 423 doentes com CPmRC e mutações genéticas selecionadas de HRR, que foram aleatorizados (1:1) para receberem ou niraparib mais AAP (N=212) ou placebo mais AAP (N=211) por via oral diariamente. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou morte.

Os doentes com CPmRC que não tinham recebido terapêutica sistémica prévia no âmbito do CPmRC, exceto se AAP durante um curto período de tempo anterior (até 4 meses) e/ou ADT contínuo, eram elegíveis. Amostras de plasma, sangue e/ou tecido tumoral de todos os doentes foram testados através de testes de sequenciação de nova geração validados para determinar o estado da mutação genética germinativa e/ou somática de HRRs. Foram incluídos no estudo 225 indivíduos com uma mutação BRCA 1/2 (113 receberam Akeega). Foram adicionalmente incluídos no estudo 198 doentes com uma mutação não-BRCA 1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 receberam Akeega).

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS) determinada pela análise central independente e em ocultação (BICR) com base nos critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 (lesões moles e tecidulares) e critérios do *Prostate Cancer Working Group-3* (PCWG-3) (lesões ósseas). O tempo até à progressão sintomática (TSP), o tempo até à quimioterapia citotóxica (TCC) e a sobrevivência global (OS) foram incluídos como parâmetros de avaliação de eficácia secundários.

Na população HRR Total, os resultados de eficácia primários com uma mediana de seguimento de 18,6 meses, mostraram melhoria estatisticamente significativa na rPFS avaliada pelo BICR, com um HR=0,729 (IC de 95%: 0,556; 0,956; p=0,0217).

A Tabela 5 resume a demografia e as características iniciais dos doentes BRCA incluídos na Coorte 1 do estudo MAGNITUDE. A mediana de PSA no diagnóstico foi de 41,07 µg/l (intervalo 01-12080). Todos os doentes tinham um índice de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1 na entrada no estudo. Todos os doentes que não tinham recebido orquiectomia prévia continuaram a terapêutica de privação de androgénica de base com um análogo da GnRH.

Tabela 5: Resumo da demografia e características da linha de base na Coorte 1 (BRCA) do estudo MAGNITUDE

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Placebo+AAP¹ N=112 n (%)	Total N=225 n (%)
Idade (anos)			
< 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
Raça			
Caucasiana	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)
Desconhecida	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Fatores de estratificação			
Exposição anterior a quimioterapia à base de taxanos	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Exposição anterior a terapêutica direcionada para AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Utilização prévia de AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Características da doença na linha de base			
Pontuação de Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Envolvimento ósseo	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Doença visceral (fígado, pulmão, glândula suprarrenal, outras)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Fase de metástase no diagnóstico inicial (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Mediana de tempo desde o diagnóstico inicial até à aleatorização (anos)	2,00	2,31	2,26
Mediana de tempo desde o CPmRC até à primeira dose (anos)	0,27	0,28	0,27
Pontuação da dor BPI-SF na linha de base (última pontuação antes da primeira dose)			
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)
Índice de desempenho ECOG PS			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P=prednisona ou prednisolona

Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na rPFS avaliada pelo BICR na análise primária para doentes BRCA tratados com niraparib mais AAP, em comparação com doentes BRCA tratados com placebo mais AAP. Os resultados de eficácia principais na população BRCA estão presentes na Tabela 6. As curvas de Kaplan-Meier da rPFS avaliada pelo BICR na população BRCA estão evidentes na Figura 3.

Tabela 6: Resultados da eficácia a partir da população BRCA do estudo MAGNITUDE

Parâmetros de avaliação	Akeega+P ¹ (N = 113)	Placebo+AAP ¹ (N = 112)
Sobrevivência livre de progressão radiográfica ²		
Acontecimento de progressão da doença ou morte (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediana, meses (IC de 95%)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,533 (0,361; 0,789)	
Valor de p	0,0014	
Sobrevivência global ³		
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,788 (0,554; 1,120)	

¹ P=prednisona ou prednisolona

² Análise primária/Análise interina (*cut-off* dos dados: 08OUT2021), com mediana de seguimento de 18,6 meses

³ Análise final (*cut-off* dos dados: 15MAI2023), com mediana de seguimento de 35,9 meses

NE = Não estimável

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão radiológica avaliada na população BRCA por BICR (MAGNITUDE, análise primária)

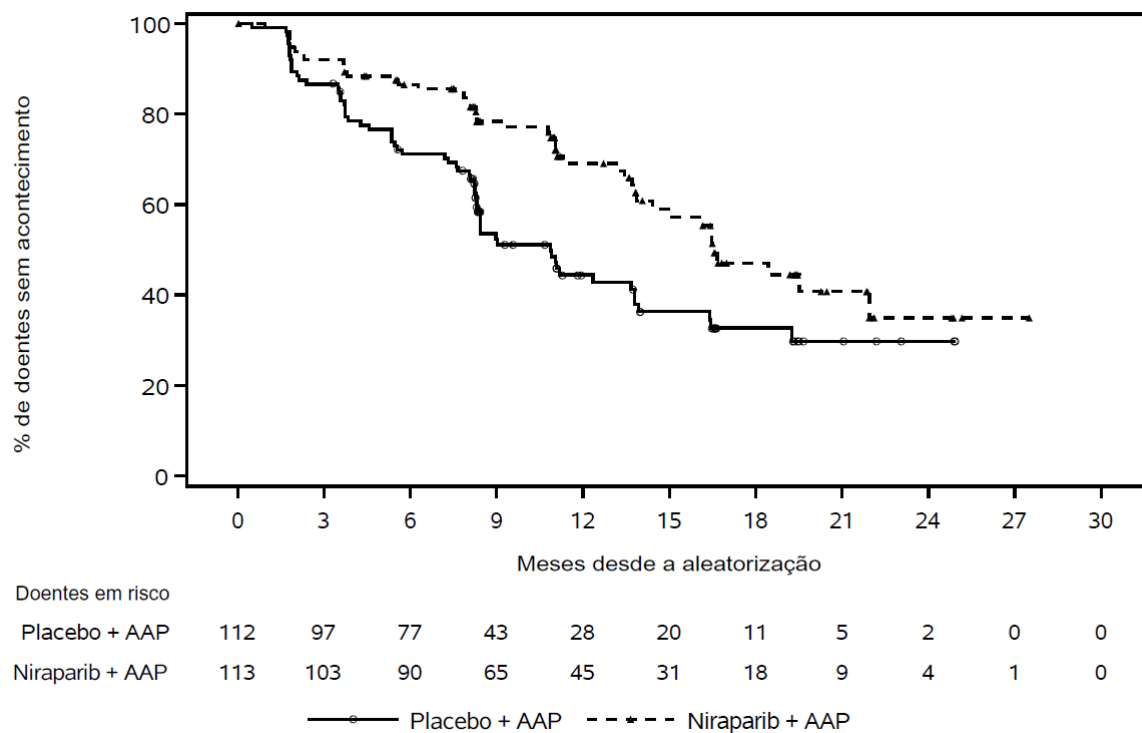
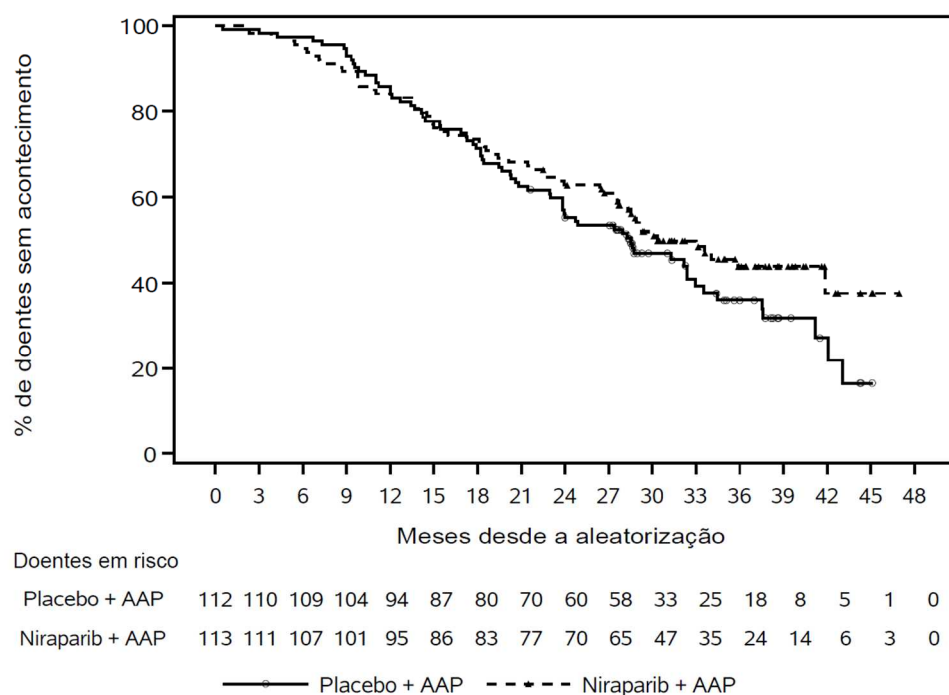


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (MAGNITUDE, Coorte 1, BRCA, análise final)



População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de submeter resultados de estudos com Akeega em todos os subgrupos da população pediátrica em neoplasias malignas da próstata. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de niraparib e de abiraterona não tem qualquer impacto sobre a exposição das partes individuais. A AUC e a C_{max} são comparáveis para niraparib e abiraterona quando administrados como Akeega dose regular (100 mg/500 mg) comprimido revestido por película ou como combinação de componentes individuais quando comparados com as respetivas exposições em monoterapia.

Absorção

Akeega

Em doentes com CPmRC, em condições de jejum e jejum modificado, após administração de doses múltiplas de comprimidos de Akeega, a concentração plasmática máxima foi alcançada numa mediana de 3 horas para o niraparib, e numa mediana de 1,5 horas para a abiraterona.

Num estudo de biodisponibilidade, a concentração máxima (C_{max}) e exposição total (AUC_{0-72h}) de abiraterona com doentes CPmRC ($n=67$) tratados com a dose mais baixa de Akeega comprimidos revestidos por película (2 x 50 mg/500 mg) foi 33% e 22% superior, respetivamente, quando comparadas às concentrações em doentes ($n=67$) a tomar fármacos individuais (1 cápsula de 100 mg de niraparib e 4 comprimidos de 250 mg de acetato de abiraterona) (ver secção 4.2). A variabilidade inter-indivíduo (%CV) na concentração máxima e exposição total foi 80,4% e 72,9%, respetivamente. A concentração máxima e exposição total a niraparib foi comparável entre Akeega comprimido revestido por película na dose mais baixa e fármacos individuais.

Niraparib

A biodisponibilidade absoluta de niraparib é de aproximadamente 73%. Niraparib é um substrato da P-glicoproteína (P-gp) e da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP). No entanto, devido à sua elevada permeabilidade e biodisponibilidade, é improvável o risco de interações clinicamente relevantes com medicamentos que inibam estes transportadores.

Acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona é rapidamente convertido *in vivo* em abiraterona (ver secção 5.1).

A administração de acetato de abiraterona com alimentos, em comparação com a administração em jejum, resulta num aumento de até 10 vezes (AUC) e até 17 vezes (C_{max}) da exposição sistémica média de abiraterona, dependendo do teor de gordura da refeição. Dada a variação normal do teor e composição das refeições, a toma de acetato de abiraterona com refeições tem o potencial de resultar em exposições altamente variáveis. Por conseguinte, o acetato de abiraterona não pode ser tomado com alimentos.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população, o volume aparente da distribuição de niraparib e abiraterona foi de 1117 l e 25 774 l, respetivamente, indicativo de extensa distribuição extravascular.

Niraparib

Niraparib foi moderadamente ligado a proteínas no plasma humano (83,0%), principalmente com albumina sérica.

Acetato de abiraterona

A ligação da proteína plasmática de ^{14}C -abiraterona no plasma humano é de 99,8%.

Biotransformação

Niraparib

O niraparib é metabolizado principalmente por carboxilesterases (CE) para formar um importante metabolito inativo, M1. Num estudo de equilíbrio de massa, M1 e M10 (os glucuronídeos M1 formados posteriormente) foram os principais metabolitos circulantes. O potencial para inibir o CYP3A4 ao nível intestinal não foi estabelecido com concentrações relevantes de niraparib. Niraparib induz fracamente o CYP1A2 com concentrações elevadas *in vitro*.

Acetato de abiraterona

Após a administração oral de ^{14}C -acetato de abiraterona em cápsulas, o acetato de abiraterona é hidrolisado por CE em abiraterona, a qual sofre metabolismo, incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, principalmente no fígado. Abiraterona é um substrato do CYP3A4 e da sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). A maioria da radioatividade circulante (aproximadamente 92%) encontra-se sob a forma de metabolitos de abiraterona. Dos 15 metabolitos detetáveis, os dois principais metabolitos, o sulfato de abiraterona e o sulfato de abiraterona N-óxido, representam cada um aproximadamente 43% da radioatividade total. Abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 e CYP2C8 (ver secção 4.5).

Eliminação

Akeega

A mediana de $t_{1/2}$ de niraparib e da abiraterona quando administrados em combinação foi de aproximadamente 62 horas e 20 horas, respetivamente, e a CL/F aparente de niraparib e da abiraterona foi de 16,7 l/h e 1673 l/h, respetivamente com base na análise farmacocinética da população em indivíduos com CPmRC.

Niraparib

Niraparib é eliminado principalmente através das vias hepatobiliar e renal. Após uma administração oral de uma única dose de 300 mg de ^{14}C -niraparib, em média 86,2% (intervalo de 71% a 91%) da dose foi recuperada na urina e nas fezes ao longo de 21 dias. A recuperação radioativa na urina representou 47,5% (intervalo de 33,4% a 60,2%) e nas fezes 38,8% (intervalo de 28,3% a 47,0%) da

dose. Em amostras reunidas ao longo de seis dias, 40,0% da dose foi recuperada na urina principalmente como metabolitos e 31,6% da dose foi recuperada nas fezes principalmente como niraparib inalterado. O metabolito M1 é um substrato dos transportadores de Extrusão de Múltiplos Fármacos e Toxinas (MATE) 1 e 2.

Acetato de abiraterona

Após a administração oral de ^{14}C -acetato de abiraterona 1000 mg, aproximadamente 88% da dose radioativa é recuperada nas fezes e aproximadamente 5% na urina. Os principais compostos presentes nas fezes são o acetato de abiraterona e a abiraterona inalterados (aproximadamente 55% e 22% da dose administrada, respetivamente).

Efeitos de niraparib ou abiraterona nos transportadores

Niraparib inibe fracamente a P-gp com um $\text{IC}_{50}=161\text{ }\mu\text{M}$. Niraparib é um inibidor de BCRP, do Transportador de Catiões Orgânicos 1 (OCT1), MATE-1 e 2 com valores de IC_{50} de 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM e $\leq 0,14\text{ }\mu\text{M}$, respetivamente. Os principais metabolitos de abiraterona, sulfato de abiraterona e sulfato de abiraterona N-óxido, mostraram inibir o transportador de absorção hepática Polipeptídeo Transportador de Aniões Orgânicos 1B1 (OATP1B1) e, como consequência, as exposições plasmáticas de medicamentos eliminados por OATP1B1 podem aumentar. Não existem dados clínicos disponíveis para confirmar a interação baseada no transportador OATP1B1.

Populações especiais

Compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética da população de dados de estudos clínicos em que doentes com cancro da próstata receberam niraparib isoladamente ou niraparib/AA em combinação, um ligeiro compromisso hepático (critérios do NCI-ODWG, n=231) não afetou a exposição de niraparib.

Num estudo clínico de doentes com cancro utilizando os critérios NCI-ODWG para classificar o grau de compromisso hepático, a AUC_{inf} de niraparib em doentes com compromisso hepático moderado (n=8) foi de 1,56 (IC de 90%: 1,06 a 2,30) vezes a AUC_{inf} de niraparib em doentes com função hepática normal (n=9) após a administração de uma dose única de 300 mg.

A farmacocinética de abiraterona foi examinada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=8) ou moderado (n=8) pré-existente (Child-Pugh Classe A e B, respetivamente) e em 8 indivíduos de controlo saudáveis. A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1000 mg aumentou aproximadamente 1,11 vezes e 3,6 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado pré-existente, respetivamente.

Noutro estudo, a farmacocinética de abiraterona foi examinada em indivíduos com compromisso hepático grave (n=8) pré-existente (Child-Pugh Classe C) e em 8 indivíduos de controlo saudáveis com função hepática normal. A AUC de abiraterona aumentou aproximadamente 7 vezes e a fração de fármaco livre aumentou 1,8 vezes em indivíduos com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não existe experiência clínica de utilização de Akeega em doentes com compromisso hepático moderado e grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética da população de dados de estudos clínicos em que doentes com cancro da próstata receberam niraparib isoladamente ou niraparib/AA em combinação, os doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 60-90 ml/min, n=337) e moderado (depuração de creatinina 30-60 ml/min, n=114) apresentaram uma depuração de niraparib ligeiramente reduzida em comparação com indivíduos com função renal normal (exposição até 13% mais elevada no compromisso renal ligeiro e exposição 13–40% mais elevada no compromisso renal moderado).

A farmacocinética de abiraterona foi comparada em doentes com doença renal em fase terminal submetidos a um plano de hemodiálise estável (n=8) versus indivíduos de controlo correspondentes com função renal normal (n=8). A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1000 mg não aumentou em indivíduos com doença renal em fase terminal submetidos a diálise. Não

existe experiência clínica de utilização de Akeega em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Peso, idade e raça

Com base na análise farmacocinética da população de dados de estudos clínicos em que doentes com cancro da próstata receberam niraparib ou acetato de abiraterona isoladamente ou em combinação:

- O peso corporal não teve uma influência clinicamente significativa na exposição de niraparib (intervalo de peso corporal: 43,3-165 kg) e de abiraterona (intervalo de peso corporal: 56,0-135 kg).
- A idade não teve impacto significativo na farmacocinética de niraparib (intervalo de idade de 45–90 anos) e abiraterona (intervalo de idade de 19–85 anos).
- Não existem dados suficientes para concluir o impacto da raça na farmacocinética de niraparib e abiraterona.

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de Akeega em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Akeega

Não foram realizados estudos não-clínicos com Akeega. Os dados toxicológicos não clínicos baseiam-se em resultados de estudos com niraparib e acetato de abiraterona individualmente.

Niraparib

In vitro, niraparib inibiu o transportador de dopamina a níveis de concentração abaixo dos níveis de exposição humana. Em ratos, doses únicas de niraparib aumentaram os níveis intracelulares de dopamina e metabolitos no córtex. Foi observada uma redução da atividade locomotora num de dois estudos de dose única em ratos. A relevância clínica destes resultados não é conhecida. Não foi observado nenhum efeito nos parâmetros comportamentais e/ou neurológicos em estudos de toxicidade por dose repetida em ratos e cães a níveis estimados de exposição do SNC semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição terapêutica esperados.

Observou-se uma diminuição da espermatogénese tanto em ratos como em cães a níveis de exposição inferiores aos níveis de exposição terapêutica, sendo em grande parte reversíveis dentro de quatro semanas após a cessação da dose.

Niraparib não foi mutagénico num ensaio de mutação inversa bacteriana (Ames) mas foi clastogénico num ensaio de aberração cromossómica em mamíferos *in vitro* e num ensaio de micronúcleo de medula óssea de rato *in vivo*. Esta clastogenicidade é consistente com a instabilidade genómica resultante da farmacologia primária de niraparib e indica o potencial de genotoxicidade no ser humano.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com niraparib.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com niraparib.

Acetato de abiraterona

Nos estudos de toxicidade animal, os níveis de testosterona em circulação foram significativamente reduzidos. Como consequência, observou-se uma redução no peso dos órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutores e nas glândulas suprarrenais, pituitária e mamárias. Todas as alterações demonstraram uma reversibilidade completa ou parcial. As alterações nos órgãos reprodutores e nos órgãos sensíveis aos androgénios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas com o tratamento reverteram ou apresentavam-se em resolução após um período de recuperação de 4 semanas.

Em estudos de fertilidade em ratos macho e fêmea, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, que foi completamente reversível em quatro a 16 semanas após o acetato de abiraterona ter sido interrompido.

Num estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo redução do peso fetal e sobrevivência. Foram observados efeitos sobre a genitália externa embora o acetato de abiraterona não tenha sido teratogénico.

Nestes estudos de toxicidade na fertilidade e no desenvolvimento realizados em ratos, todos os efeitos estavam relacionados com a atividade farmacológica da abiraterona.

Além das alterações nos órgãos reprodutores observadas em todos os estudos de toxicologia animal, dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico num estudo de 6 meses de duração em ratinhos transgénicos (Tg.rasH2). Num estudo de carcinogenicidade de 24 meses de duração em ratos, o acetato de abiraterona aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais nos testículos. Considera-se que este resultado está relacionado com a ação farmacológica da abiraterona e é específica dos ratos. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico em ratos fêmea.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o acetato de abiraterona pode representar um risco para a água superficial, águas subterrâneas e sedimentos (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio

Película de revestimento

Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Laurilsulfato de sódio
Monocaprilcaprato de glicerol
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Laurilsulfato de sódio

Película de revestimento

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Laurilsulfato de sódio

Monocaprilocaprato de glicerol

Álcool polivinílico

Talco

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem para 28 dias contém 56 comprimidos revestidos por película em duas embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 28 comprimidos revestidos por película num blister de PVdC/PE/PVC com uma película de alumínio de empurrar.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Com base no seu mecanismo de ação, este medicamento pode provocar lesões num feto em desenvolvimento. Assim, mulheres que estão grávidas ou que possam ficar grávidas devem manusear Akeega com proteção, p. ex. luvas (ver secção 4.6).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1722/001

EU/1/23/1722/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2023

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR de 50 mg/500 mg (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar Akeega pelo menos duas horas após comer. Não ingerir quaisquer alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Akeega.
Engolir os comprimidos inteiros. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As mulheres que estão ou que possam ficar grávidas devem manusear Akeega com luvas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o conteúdo não utilizado corretamente de acordo com a legislação local.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1722/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA EXTERIOR de 50 mg/500 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

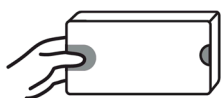
Tomar Akeega pelo menos duas horas após comer. Não ingerir quaisquer alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Akeega.

Engolir os comprimidos inteiros. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

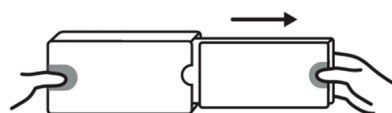
Via oral.

(1) Pressionar e segurar



Pressionar e segurar

(2) Puxar para fora



Puxar para fora

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As mulheres que estão ou que possam ficar grávidas devem manusear Akeega com luvas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar o conteúdo não utilizado corretamente de acordo com a legislação local.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1722/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Akeega 50 mg/500 mg

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA INTERIOR de 50 mg/500 mg (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

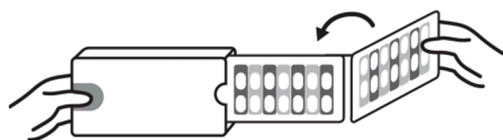
VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

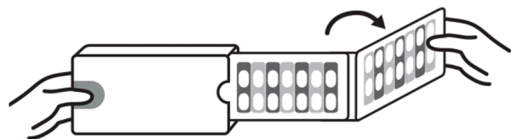
5. OUTROS

Dobrar para fechar



Dobrar para fechar

Desdobrar para abrir



Desdobrar para abrir

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 50 mg/500 mg (blister selado em carteira interior)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR de 100 mg/500 mg (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar Akeega pelo menos duas horas após comer. Não ingerir quaisquer alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Akeega.
Engolir os comprimidos inteiros. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As mulheres que estão ou que possam ficar grávidas devem manusear Akeega com luvas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar o conteúdo não utilizado corretamente de acordo com a legislação local.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1722/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA EXTERIOR de 100 mg/500 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

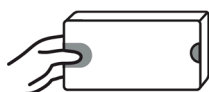
Tomar Akeega pelo menos duas horas após comer. Não ingerir quaisquer alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Akeega.

Engolir os comprimidos inteiros. Não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

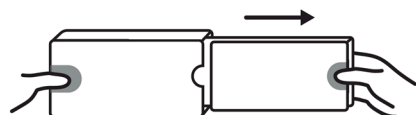
Via oral.

(1) Pressionar e segurar



Pressionar e segurar

(2) Puxar para fora



Puxar para fora

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As mulheres que estão ou que possam ficar grávidas devem manusear Akeega com luvas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar o conteúdo não utilizado corretamente de acordo com a legislação local.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1722/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Akeega 100 mg/500 mg

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA INTERIOR de 100 mg/500 mg (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

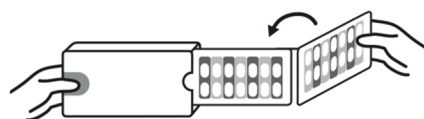
VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

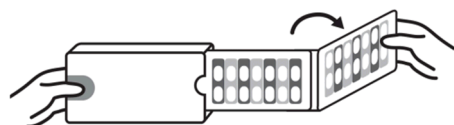
5. OUTROS

Dobrar para fechar



Dobrar para fechar

Desdobrar para abrir



Desdobrar para abrir

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 100 mg/500 mg (blister selado em carteira interior)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película
niraparib/acetato de abiraterona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Akeega 50 mg/500 mg comprimidos revestidos por película niraparib/acetato de abiraterona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Akeega e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Akeega
3. Como tomar Akeega
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Akeega
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Akeega e para que é utilizado

Akeega é um medicamento que contém duas substâncias ativas: niraparib e acetato de abiraterona, e que funciona de duas formas diferentes.

Akeega é utilizado para tratar homens adultos com cancro da próstata que têm alterações em determinados genes e cujo cancro da próstata se espalhou para outras zonas do corpo (também chamado cancro da próstata metastático).

Niraparib é um tipo de medicamento para o cancro, chamado inibidor da PARP. Os inibidores da PARP bloqueiam uma enzima chamada poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase (PARP). A PARP ajuda as células a reparar o DNA danificado. Quando a PARP é bloqueada, as células tumorais não conseguem reparar o seu DNA, resultando na morte das células tumorais e ajudando a controlar o cancro.

A abiraterona impede que o seu organismo produza testosterona; isto pode atrasar o crescimento do cancro da próstata.

Quando tomar este medicamento, o seu médico irá também receitar-lhe outro medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Este é usado para diminuir as hipóteses de ter tensão arterial alta, de ter demasiada água acumulada no seu organismo (retenção de fluidos) ou de ter níveis baixos, no seu sangue, de uma substância química conhecida por potássio.

2. O que precisa de saber antes de tomar Akeega

Não tome Akeega

- se tem alergia ao niraparib ou ao acetato de abiraterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é uma mulher que esteja grávida ou possa vir a engravidar.
- se tem lesões graves no fígado.
- em combinação com o tratamento com Ra-223 (utilizado no tratamento do cancro da próstata). Isto deve-se a um possível aumento do risco de fratura óssea ou morte.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima descritas se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes ou enquanto estiver a tomar este medicamento se tiver:

- baixas contagens de células do sangue. Os sinais e sintomas que deve ter em atenção incluem cansaço, febre ou infeção e hematomas ou hemorragias anormais. Akeega também pode reduzir as suas contagens de células do sangue. O seu médico irá testar o seu sangue regularmente ao longo do seu tratamento.
- tensão arterial alta ou insuficiência cardíaca ou níveis baixos de potássio no sangue (níveis baixos de potássio no sangue podem aumentar o risco de problemas do ritmo do coração), se tiver tido outros problemas de coração ou a nível dos vasos sanguíneos, se tiver um batimento do coração irregular ou rápido, falta de ar, aumento rápido de peso ou inchaço nos pés, tornozelos ou pernas. O seu médico irá medir a sua tensão arterial regularmente ao longo do seu tratamento.
- dores de cabeça, alterações na visão, confusão ou convulsões. Estes podem ser sinais de um efeito indesejável neurológico raro denominado síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) que tem sido associado à utilização de niraparib, uma substância ativa de Akeega.
- febre alta, fadiga e outros sinais e sintomas de infeção grave.
- coágulos de sangue nos pulmões ou nas pernas, ou os tiver tido no passado.
- problemas de fígado.
- níveis baixos ou elevados de açúcar no sangue.
- fraqueza muscular e/ou dores musculares.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se desenvolver uma contagem anormal de células sanguíneas durante um longo período de tempo enquanto toma Akeega, isto pode ser um sinal de problemas mais graves na medula óssea, tais como “síndrome mielodisplásica” (MDS) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA). O seu médico pode querer testar a sua medula óssea para verificar a existência destes problemas.

Antes de tomar Akeega, fale também com o seu médico ou farmacêutico sobre:

- o efeito que Akeega pode ter nos seus ossos.
- tomar prednisona ou prednisolona (outro medicamento que tem de tomar com Akeega).

Se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Monitorização sanguínea

Akeega pode afetar o seu fígado, mas pode não notar quaisquer sintomas de problemas no fígado. Por isso, enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá efetuar análises ao sangue regularmente para procurar quaisquer efeitos no seu fígado.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é para ser usado em crianças e adolescentes. Se Akeega for engolido acidentalmente por uma criança ou adolescente, leve-o para o hospital imediatamente e leve este Folheto Informativo consigo para o mostrar ao médico do serviço de urgência.

Outros medicamentos e Akeega

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Akeega poder afetar a forma como outros medicamentos atuam. Da mesma forma, outros medicamentos podem afetar a forma como Akeega atua.

O tratamento com medicamentos que impedem o corpo de produzir testosterona pode aumentar o risco de problemas do ritmo do coração. Fale com o seu médico se estiver a receber medicamentos:

- para tratar problemas do ritmo do coração (p. ex., quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol);
- conhecidos por aumentar o risco de problemas do ritmo do coração (p. ex., metadona), utilizado para o alívio da dor e parte da desintoxicação por toxicod dependência; moxifloxacina, um antibiótico; antipsicóticos, utilizados para doenças mentais graves.

Informe o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos listados acima.

Akeega com alimentos

- Este medicamento não pode ser tomado com alimentos (ver secção 3, “Tomar Akeega”), uma vez que isso pode aumentar o seu risco de efeitos indesejáveis.

Gravidez e amamentação

Akeega não deve ser utilizado em mulheres.

- Este medicamento pode afetar o feto se for tomado por mulheres grávidas.
- As mulheres que estão grávidas ou que possam engravidar devem usar luvas caso necessitem de tocar ou manusear Akeega.

Contraceção para homens que tomam Akeega

- Se tem relações sexuais com uma mulher que pode engravidar, deve usar preservativo e outro método de contraceção eficaz. Use contraceção durante o tratamento e durante 4 meses após a paragem. Fale com o seu médico se tiver quaisquer perguntas sobre contraceção.
- Se tem relações sexuais com uma mulher grávida, utilize um preservativo para proteger o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tomar Akeega pode fazê-lo sentir-se fraco, desconcentrado, cansado ou tonto. Isto pode influenciar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tenha cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Akeega contém lactose e sódio

- Akeega contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Akeega

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

A dose inicial recomendada é de 200 mg/1000 mg uma vez por dia.

Tomar Akeega

- Tome este medicamento pela boca.
- **Não tome Akeega com alimentos.**
- Tome os comprimidos de Akeega em dose única uma vez ao dia com o estômago vazio **pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas depois de comer** (ver secção 2, “Akeega com alimentos”).
- Engula os comprimidos inteiros com água. Não parta, esmague ou mastigue os comprimidos. Isto irá assegurar que o medicamento funciona o melhor possível.
- Akeega é tomado com um medicamento chamado prednisona ou prednisolona.
 - Tome a prednisona ou a prednisolona exatamente de acordo com as instruções do seu médico.
 - Enquanto está a tomar Akeega, deve tomar prednisona ou prednisolona todos os dias.

- Se tiver uma emergência médica, a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar pode ter de ser alterada. O seu médico irá informá-lo se tiver de alterar a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar. Não pare de tomar prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos enquanto está a tomar Akeega.

Se tomar mais Akeega do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte o seu médico. Pode ter um risco acrescido de efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega ou prednisona ou prednisolona, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia.

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega ou prednisona ou prednisolona durante mais de um dia - fale imediatamente com o seu médico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de tomar Akeega

Não pare de tomar Akeega, prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Akeega e procure cuidados médicos imediatamente caso verifique algum dos seguintes sintomas:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Hematomas ou hemorragias por mais tempo que o habitual se se magoar - estes podem ser sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia).
- Ter falta de ar, sensação de estar muito cansado, ter pele pálida ou ritmo cardíaco acelerado - estes podem ser sinais de uma baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia).
- Febre ou infeção - baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia) pode aumentar o seu risco de infeção. Os sinais podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, dor ou sensação de ardor ao urinar. Algumas infeções podem ser graves e podem levar à morte.
- Fraqueza muscular, contrações musculares ou um batimento cardíaco palpitante (palpitações). Estes podem ser sinais de que o nível de potássio no seu sangue é baixo (hipocalemia).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Aumento do nível da enzima “fosfatase alcalina” no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- contagens baixas de células do sangue causadas por um problema na medula óssea ou por um cancro do sangue que começa na medula óssea, chamado “síndrome mielodisplásica” (SMD) ou leucemia mieloide aguda (LMA)

Desconhecido (não podem ser calculados) – não notificados com o uso de Akeega, mas notificados com o uso de niraparib ou acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- Reação alérgica (incluindo reação alérgica grave que pode ser fatal). Os sinais incluem: erupção cutânea elevada e com prurido (urticária) e inchaço – por vezes da face ou da boca (angioedema), causando dificuldade em respirar e colapso ou perda de consciência.
- Um aumento súbito da tensão arterial, que pode ser uma emergência médica que pode levar a lesões dos órgãos ou pode ser fatal.

Outros efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer outros efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Estes podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeção do trato urinário
- infeção do nariz, da garganta ou do peito
- baixo número de glóbulos brancos (leucopenia), observável nas análises ao sangue
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos (linfopenia), observável nas análises ao sangue
- pressão arterial alta
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- sensação de tonturas
- dor de cabeça
- falta de ar
- dor de estômago
- prisão de ventre
- enjoos (náuseas)
- vômitos
- sensação de estar muito fraco ou cansado
- nível elevado de açúcar no sangue
- perda de peso
- inchaço, incluindo mãos, tornozelos ou pés inchados
- aumento do nível de “creatinina” no sangue
- sensação de calor ou transpiração
- tosse
- diarreia
- dores musculares e nas articulações

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- pneumonia
- elevado nível de um tipo de gordura (triglicéridos, colesterol) no sangue
- depressão
- sentir-se ansioso
- batimento acelerado do coração
- sentir o coração a bater muito rápido ou a bater com força no peito (palpitações)
- insuficiência cardíaca, causando falta de ar e inchaço nas pernas
- ritmo cardíaco anormal, incluindo fibrilhação auricular
- desconforto no peito, frequentemente provocado por atividade física
- coágulo de sangue nos pulmões, causando dores no peito e falta de ar
- indigestão
- inchaço
- feridas na boca
- boca seca
- erupção cutânea
- sangue na urina

- aumento do nível da enzima “aspartato aminotransferase” no sangue
- aumento do nível da enzima “alanina aminotransferase” no sangue
- fraturas ósseas
- infecção do estômago e do intestino
- sentir-se confuso
- sentir-se muito sonolento, com pouca energia
- alteração no paladar
- hemorragias do nariz
- inflamação do revestimento do estômago
- aumento do nível de “bilirrubina” no sangue
- comichão
- aumento da sensibilidade da pele à luz solar
- lesão renal súbita, possivelmente reversível
- dor no peito não relacionada com o coração
- dificuldade em pensar, lembrar-se de informação ou em resolver problemas (perturbação cognitiva)
- infecção grave (sépsis)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inflamação do olho (conjuntivite)
- ECG (eletrocardiograma) anormal, que pode ser sinal de problemas do coração
- inflamação dos revestimentos protetores das cavidades do corpo, tais como nariz, boca ou sistema digestivo
- aumento do nível de “gama-glutamilttransferase” no sangue
- infecção na pele
- reação alérgica
- ataque cardíaco
- inflamação dos pulmões
- insuficiência hepática
- inflamação do fígado (hepatite)
- hemorragia no interior da uretra (tubo que transporta a urina para fora da bexiga)
- dor no peito

Desconhecidos (não podem ser calculados) - não notificados com o uso de Akeega, mas notificados com o uso de niraparib ou acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- baixo número de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- condição cerebral com sintomas incluindo convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações na visão (síndrome de encefalopatia posterior reversível ou PRES), que é uma emergência médica que pode levar a lesões dos órgãos ou pode ser fatal
- problemas das glândulas suprarrenais (relacionados com problemas de sal e água) onde é produzida muito pouca hormona que pode causar problemas como fraqueza, cansaço, perda de apetite, náuseas, desidratação e alterações na pele
- inflamação dos pulmões provocados por uma reação alérgica (alveolite alérgica)
- doença muscular (miopatia), que pode causar fraqueza muscular, rigidez ou espasmos
- rutura do tecido muscular (rabdomiólise), que pode causar câibras ou dores musculares, cansaço e urina escura

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Akeega

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente (alumínio do blister, carteira interior, carteira exterior e embalagem exterior) após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Akeega

- As substâncias ativas são niraparib e acetato de abiraterona. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são sílica coloidal anidra, crospovidona, hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio. A película de revestimento contém óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), laurilsulfato de sódio, monocaprilcaprato de glicerol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio (E171) (ver secção 2, “Akeega contém lactose e sódio”).

Qual o aspeto de Akeega e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Akeega são comprimidos cor de laranja amarelados a castanho amarelados, ovais, com a gravação “N 50 A” numa das faces e lisos na outra face.

Cada embalagem de 28 dias contém 56 comprimidos revestidos por película em duas embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 28 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Akeega 100 mg/500 mg comprimidos revestidos por película niraparib/acetato de abiraterona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Akeega e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Akeega
3. Como tomar Akeega
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Akeega
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Akeega e para que é utilizado

Akeega é um medicamento que contém duas substâncias ativas: niraparib e acetato de abiraterona, e que funciona de duas formas diferentes.

Akeega é utilizado para tratar homens adultos com cancro da próstata que têm alterações em determinados genes e cujo cancro da próstata se espalhou para outras zonas do corpo (também chamado cancro da próstata metastático).

Niraparib é um tipo de medicamento para o cancro, chamado inibidor da PARP. Os inibidores da PARP bloqueiam uma enzima chamada poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase (PARP). A PARP ajuda as células a reparar o DNA danificado. Quando a PARP é bloqueada, as células tumorais não conseguem reparar o seu DNA, resultando na morte das células tumorais e ajudando a controlar o cancro.

A abiraterona impede que o seu organismo produza testosterona; isto pode atrasar o crescimento do cancro da próstata.

Quando tomar este medicamento, o seu médico irá também receitar-lhe outro medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Este é usado para diminuir as hipóteses de ter tensão arterial alta, de ter demasiada água acumulada no seu organismo (retenção de fluidos) ou de ter níveis baixos, no seu sangue, de uma substância química conhecida por potássio.

2. O que precisa de saber antes de tomar Akeega

Não tome Akeega

- se tem alergia ao niraparib ou ao acetato de abiraterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é uma mulher que esteja grávida ou possa vir a engravidar.
- se tem lesões graves no fígado.
- em combinação com o tratamento com Ra-223 (utilizado no tratamento do cancro da próstata). Isto deve-se a um possível aumento do risco de fratura óssea ou morte.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima descritas se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes ou enquanto estiver a tomar este medicamento se tiver:

- baixas contagens de células do sangue. Os sinais e sintomas que deve ter em atenção incluem cansaço, febre ou infeção e hematomas ou hemorragias anormais. Akeega também pode reduzir as suas contagens de células do sangue. O seu médico irá testar o seu sangue regularmente ao longo do seu tratamento.
- tensão arterial alta ou insuficiência cardíaca ou níveis baixos de potássio no sangue (níveis baixos de potássio no sangue podem aumentar o risco de problemas do ritmo do coração), se tiver tido outros problemas de coração ou a nível dos vasos sanguíneos, se tiver um batimento do coração irregular ou rápido, falta de ar, aumento rápido de peso ou inchaço nos pés, tornozelos ou pernas. O seu médico irá medir a sua tensão arterial regularmente ao longo do seu tratamento.
- dores de cabeça, alterações na visão, confusão ou convulsões. Estes podem ser sinais de um efeito indesejável neurológico raro denominado síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) que tem sido associado à utilização de niraparib, uma substância ativa de Akeega.
- febre alta, fadiga e outros sinais e sintomas de infeção grave.
- coágulos de sangue nos pulmões ou nas pernas, ou os tiver tido no passado.
- problemas de fígado.
- níveis baixos ou elevados de açúcar no sangue.
- fraqueza muscular e/ou dores musculares.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se desenvolver uma contagem anormal de células sanguíneas durante um longo período de tempo enquanto toma Akeega, isto pode ser um sinal de problemas mais graves na medula óssea, tais como “síndrome mielodisplásica” (MDS) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA). O seu médico pode querer testar a sua medula óssea para verificar a existência destes problemas.

Antes de tomar Akeega, fale também com o seu médico ou farmacêutico sobre:

- o efeito que Akeega pode ter nos seus ossos.
- tomar prednisona ou prednisolona (outro medicamento que tem de tomar com Akeega).

Se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Monitorização sanguínea

Akeega pode afetar o seu fígado, mas pode não notar quaisquer sintomas de problemas no fígado. Por isso, enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá efetuar análises ao sangue regularmente para procurar quaisquer efeitos no seu fígado.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é para ser usado em crianças e adolescentes. Se Akeega for engolido acidentalmente por uma criança ou adolescente, leve-o para o hospital imediatamente e leve este Folheto Informativo consigo para o mostrar ao médico do serviço de urgência.

Outros medicamentos e Akeega

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Akeega poder afetar a forma como outros medicamentos atuam. Da mesma forma, outros medicamentos podem afetar a forma como Akeega atua.

O tratamento com medicamentos que impedem o corpo de produzir testosterona pode aumentar o risco de problemas do ritmo do coração. Fale com o seu médico se estiver a receber medicamentos:

- para tratar problemas do ritmo do coração (p. ex., quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol);
- conhecidos por aumentar o risco de problemas do ritmo do coração (p. ex., metadona), utilizado para o alívio da dor e parte da desintoxicação por toxicod dependência; moxifloxacina, um antibiótico; antipsicóticos, utilizados para doenças mentais graves.

Informe o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos listados acima.

Akeega com alimentos

- Este medicamento não pode ser tomado com alimentos (ver secção 3, “Tomar Akeega”), uma vez que isso pode aumentar o seu risco de efeitos indesejáveis.

Gravidez e amamentação

Akeega não deve ser utilizado em mulheres.

- Este medicamento pode afetar o feto se for tomado por mulheres grávidas.
- As mulheres que estão grávidas ou que possam engravidar devem usar luvas caso necessitem de tocar ou manusear Akeega.

Contraceção para homens que tomam Akeega

- Se tem relações sexuais com uma mulher que pode engravidar, deve usar preservativo e outro método de contraceção eficaz. Use contraceção durante o tratamento e durante 4 meses após a paragem. Fale com o seu médico se tiver quaisquer perguntas sobre contraceção.
- Se tem relações sexuais com uma mulher grávida, utilize um preservativo para proteger o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tomar Akeega pode fazê-lo sentir-se fraco, desconcentrado, cansado ou tonto. Isto pode influenciar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tenha cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Akeega contém lactose e sódio

- Akeega contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Akeega

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

A dose inicial recomendada é de 200 mg/1000 mg (dois comprimidos) uma vez por dia.

Tomar Akeega

- Tome este medicamento pela boca.
- **Não tome Akeega com alimentos.**
- Tome os comprimidos de Akeega em dose única uma vez ao dia com o estômago vazio **pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas depois de comer** (ver secção 2, “Akeega com alimentos”).
- Engula os comprimidos inteiros com água. Não parta, esmague ou mastigue os comprimidos. Isto irá assegurar que o medicamento funciona o melhor possível.
- Akeega é tomado com um medicamento chamado prednisona ou prednisolona.
 - Tome a prednisona ou a prednisolona exatamente de acordo com as instruções do seu médico.
 - Enquanto está a tomar Akeega, deve tomar prednisona ou prednisolona todos os dias.

- Se tiver uma emergência médica, a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar pode ter de ser alterada. O seu médico irá informá-lo se tiver de alterar a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar. Não pare de tomar prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos enquanto está a tomar Akeega.

Se tomar mais Akeega do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte o seu médico. Pode ter um risco acrescido de efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega ou prednisona ou prednisolona, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia.

Caso se tenha esquecido de tomar Akeega ou prednisona ou prednisolona durante mais de um dia - fale imediatamente com o seu médico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de tomar Akeega

Não pare de tomar Akeega, prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Akeega e procure cuidados médicos imediatamente caso verifique algum dos seguintes sintomas:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Hematomas ou hemorragias por mais tempo que o habitual se se magoar - estes podem ser sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia).
- Ter falta de ar, sensação de estar muito cansado, ter pele pálida ou ritmo cardíaco acelerado - estes podem ser sinais de uma baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia).
- Febre ou infeção - baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia) pode aumentar o seu risco de infeção. Os sinais podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, dor ou sensação de ardor ao urinar. Algumas infeções podem ser graves e podem levar à morte.
- Fraqueza muscular, contrações musculares ou um batimento cardíaco palpitante (palpitações). Estes podem ser sinais de que o nível de potássio no seu sangue é baixo (hipocalemia).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Aumento do nível da enzima “fosfatase alcalina” no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- contagens baixas de células do sangue causadas por um problema na medula óssea ou por um cancro do sangue que começa na medula óssea, chamado “síndrome mielodisplásica” (SMD) ou leucemia mieloide aguda (LMA)

Desconhecidos (não podem ser calculados) – não notificados com o uso de Akeega, mas notificados com o uso de niraparib ou acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- Reação alérgica (incluindo reação alérgica grave que pode ser fatal). Os sinais incluem: erupção cutânea elevada e com prurido (urticária) e inchaço – por vezes da face ou da boca (angioedema), causando dificuldade em respirar e colapso ou perda de consciência.
- Um aumento súbito da tensão arterial, que pode ser uma emergência médica que pode levar a lesões dos órgãos ou pode ser fatal.

Outros efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer outros efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Estes podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeção do trato urinário
- infeção do nariz, da garganta ou do peito
- baixo número de glóbulos brancos (leucopenia), observável nas análises ao sangue
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos (linfopenia), observável nas análises ao sangue
- pressão arterial alta
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- sensação de tonturas
- dor de cabeça
- falta de ar
- dor de estômago
- prisão de ventre
- enjoos (náuseas)
- vômitos
- sensação de estar muito fraco ou cansado
- nível elevado de açúcar no sangue
- perda de peso
- inchaço, incluindo mãos, tornozelos ou pés inchados
- aumento do nível de “creatinina” no sangue
- sensação de calor ou transpiração
- tosse
- diarreia
- dores musculares e nas articulações

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- pneumonia
- elevado nível de um tipo de gordura (triglicéridos, colesterol) no sangue
- depressão
- sentir-se ansioso
- batimento acelerado do coração
- sentir o coração a bater muito rápido ou a bater com força no peito (palpitações)
- insuficiência cardíaca, causando falta de ar e inchaço nas pernas
- ritmo cardíaco anormal, incluindo fibrilhação auricular
- desconforto no peito, frequentemente provocado por atividade física
- coágulo de sangue nos pulmões, causando dores no peito e falta de ar
- indigestão
- inchaço
- feridas na boca
- boca seca
- erupção cutânea
- sangue na urina

- aumento do nível da enzima “aspartato aminotransferase” no sangue
- aumento do nível da enzima “alanina aminotransferase” no sangue
- fraturas ósseas
- infecção do estômago e do intestino
- sentir-se confuso
- sentir-se muito sonolento, com pouca energia
- alteração no paladar
- hemorragias do nariz
- inflamação do revestimento do estômago
- aumento do nível de “bilirrubina” no sangue
- comichão
- aumento da sensibilidade da pele à luz solar
- lesão renal súbita, possivelmente reversível
- dor no peito não relacionada com o coração
- dificuldade em pensar, lembrar-se de informação ou em resolver problemas (perturbação cognitiva)
- infecção grave (sépsis)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- inflamação do olho (conjuntivite)
- ECG (eletrocardiograma) anormal, que pode ser sinal de problemas do coração
- inflamação dos revestimentos protetores das cavidades do corpo, tais como nariz, boca ou sistema digestivo
- aumento do nível de “gama-glutamilttransferase” no sangue
- infecção na pele
- reação alérgica
- ataque cardíaco
- inflamação dos pulmões
- insuficiência hepática
- inflamação do fígado (hepatite)
- hemorragia no interior da uretra (tubo que transporta a urina para fora da bexiga)
- dor no peito

Desconhecidos (não podem ser calculados) - não notificados com o uso de Akeega, mas notificados com o uso de niraparib ou acetato de abiraterona (componentes de Akeega)

- baixo número de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- condição cerebral com sintomas incluindo convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações na visão (síndrome de encefalopatia posterior reversível ou PRES), que é uma emergência médica que pode levar a lesões dos órgãos ou pode ser fatal
- problemas das glândulas suprarrenais (relacionados com problemas de sal e água) onde é produzida muito pouca hormona que pode causar problemas como fraqueza, cansaço, perda de apetite, náuseas, desidratação e alterações na pele
- inflamação dos pulmões provocados por uma reação alérgica (alveolite alérgica)
- doença muscular (miopatia), que pode causar fraqueza muscular, rigidez ou espasmos
- rutura do tecido muscular (rabdomiólise), que pode causar câibras ou dores musculares, cansaço e urina escura

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Akeega

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente (alumínio do blister, carteira interior, carteira exterior e embalagem exterior) após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Akeega

- As substâncias ativas são niraparib e acetato de abiraterona. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de niraparib e 500 mg de acetato de abiraterona.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são sílica coloidal anidra, crospovidona, hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio. A película de revestimento contém óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), laurilsulfato de sódio, monocaprilocaprato de glicerol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio (E171) (ver secção 2, “Akeega contém lactose e sódio”).

Qual o aspeto de Akeega e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Akeega são comprimidos cor de laranja, ovais, com a gravação “N 100 A” numa das faces e lisos na outra face.

Cada embalagem de 28 dias contém 56 comprimidos revestidos por película em duas embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 28 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.