ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 50 mg di niraparib, e 500 mg di abiraterone acetato equivalente a 446 mg di abiraterone.

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib, e 500 mg di abiraterone acetato equivalente a 446 mg di abiraterone.

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 241 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film da arancione a marrone giallastro, ovali, (22 mm x 11 mm), con inciso "N 50 A" su un lato e lisce sull'altro lato.

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film arancione, ovali, (22 mm x 11 mm), con inciso "N 100 A" su un lato, e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Akeega è indicato con prednisone o prednisolone per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico e resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Akeega più prednisone o prednisolone deve essere avviato e supervisionato da un medico specialista esperto nel trattamento del cancro della prostata.

Prima dell'inizio della terapia con Akeega, deve essere stabilita la positività ad alterazioni dei geni BRCA attraverso un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 5.1).

Posologia
La dose iniziale raccomandata di Akeega è di 200 mg/1 000 mg (due compresse da 100 mg niraparib/500 mg di abiraterone acetato), come singola dose giornaliera da assumere all'incirca alla stessa ora ogni giorno (vedere "Modo di somministrazione" di seguito). La compressa da 50 mg/500 mg è disponibile per la riduzione della dose.

Nei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica, è necessario continuare la castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) durante il trattamento.

Dosaggio di prednisone o prednisolone
Akeega è indicato in associazione a 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Durata del trattamento
I pazienti devono essere trattati fino alla progressione della malattia o fino al raggiungimento di un livello di tossicità inaccettabile.

Dose dimenticata
Se il paziente dimentica una dose di Akeega, prednisone o prednisolone, questa deve essere assunta il prima possibile lo stesso giorno, ripristinando il normale regime posologico il giorno successivo. Non devono essere assunte compresse supplementari per compensare la dose saltata.

Adeguamenti della dose a seguito di reazioni avverse
Reazioni avverse non ematologiche
Per i pazienti che sviluppano reazioni avverse non ematologiche di Grado ≥3, il trattamento deve essere interrotto e deve essere avviata una appropriata gestione medica (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Akeega non deve essere ripreso fino alla risoluzione della reazione avversa al Grado 1 o al basale.

Reazioni avverse ematologiche
Per i pazienti che sviluppano una tossicità ematologica di Grado ≥3 o intollerabile, la somministrazione di Akeega deve essere interrotta anziché sospesa, e deve essere considerato un trattamento di supporto. Akeega deve essere definitivamente sospeso se la tossicità ematologica non rientra a livelli accettabili entro 28 giorni dal periodo di interruzione della dose.

Le raccomandazioni sull'adeguamento della dose per la trombocitopenia e la neutropenia sono elencate nella Tabella 1.

Tabella 1. Raccomandazioni sull'adeguamento della dose per la trombocitopenia e la neutropenia

Grado 1	Nessun cambiamento, prendere in considerazione il monitoraggio settimanale
Grado 2	Monitoraggio almeno settimanale e considerare la sospensione di Akeega fino al recupero al Grado 1 o al basale[1]. Riprendere Akeega con la raccomandazione del monitoraggio settimanale per 28 giorni dopo la ripresa della dose.
Grado ≥ 3	Sospendere Akeega e monitorare almeno una volta alla settimana fino a quando le piastrine e i neutrofili non sono tornati al Grado 1 o al basale[1]. Quindi, riprendere Akeega o, se necessario, usare **due compresse di dosaggio inferiore** (50 mg/500 mg). Il monitoraggio settimanale dell'emocromo è raccomandato per 28 giorni dopo la ripresa della dose o dopo l'inizio dell'assunzione di un **dosaggio inferiore** (due compresse da 50 mg/500 mg). Quando si inizia il trattamento al **dosaggio inferiore**, consultare il paragrafo "Monitoraggio raccomandato" per ulteriori informazioni sulla funzionalità epatica.
Secondo episodio di Grado ≥ 3	Sospendere Akeega e monitorare almeno una volta alla settimana fino a quando le piastrine e/o i neutrofili non tornano al Grado 1. L'ulteriore trattamento deve ricominciare con **due compresse di dosaggio inferiore** (50 mg/500 mg). Il monitoraggio settimanale è raccomandato per 28 giorni dopo la ripresa del trattamento con **Akeega a un dosaggio inferiore**. All'avvio del **dosaggio inferiore** (due compresse da 50 mg/500 mg), consultare il paragrafo

	"Monitoraggio raccomandato" per ulteriori informazioni sulla funzionalità epatica. Se il paziente stava già assumendo la compressa di **Akeega al dosaggio inferiore (50 mg/500 mg),** considerare la sospensione del trattamento.
Terzo episodio di Grado ≥ 3	Sospendere definitivamente il trattamento.

[1] Durante l'interruzione del trattamento con Akeega, possono essere presi in considerazione e somministrati dal medico abiraterone acetato e prednisone o prednisolone per mantenere la dose giornaliera di abiraterone acetato (vedere le informazioni di prescrizione di abiraterone acetato).

La somministrazione di Akeega può essere ripresa solo quando la tossicità dovuta a trombocitopenia e neutropenia migliora fino al Grado 1 o ritorna al basale. Il trattamento può riprendere con una dose ridotta di Akeega 50 mg/500 mg (2 compresse). Per le reazioni avverse più comuni, vedere il paragrafo 4.8.

Per l'anemia di Grado ≥ 3, Akeega deve essere interrotto e deve essere fornita gestione di supporto fino al recupero a un Grado ≤ 2. La riduzione della dose (due compresse da 50 mg/500 mg) deve essere considerata se l'anemia persiste in base al giudizio clinico. Le raccomandazioni sull'adeguamento della dose per l'anemia sono elencate nella Tabella 2.

Tabella 2. Raccomandazioni sull'adeguamento della dose per l'anemia

Grado 1	Nessun cambiamento, considerare il monitoraggio settimanale.
Grado 2	Monitoraggio almeno settimanale per 28 giorni, se l'anemia al basale è di Grado ≤ 1.
Grado ≥ 3	Sospendere Akeega[1] e fornire un trattamento di supporto con monitoraggio almeno settimanale fino al recupero a un Grado ≤2. La riduzione della dose [**due compresse di dosaggio inferiore (50 mg/500 mg)**] deve essere considerata se l'anemia persiste in base al giudizio clinico. Quando si inizia il trattamento al **dosaggio inferiore**, consultare il paragrafo "Monitoraggio raccomandato" per ulteriori informazioni sulla funzionalità epatica.
Secondo episodio di Grado ≥ 3	Sospendere Akeega, fornire un trattamento di supporto e monitorare almeno una volta alla settimana fino al recupero a un Grado ≤2. Riprendere il trattamento con **due compresse di dosaggio inferiore (50 mg/500 mg).** Il monitoraggio settimanale è raccomandato per 28 giorni dopo la ripresa del trattamento con **Akeega al dosaggio inferiore.** Quando si inizia il trattamento a un **dosaggio inferiore**, consultare il paragrafo "Monitoraggio raccomandato" per ulteriori informazioni sulla funzionalità epatica. Se il paziente stava già assumendo la compressa di **Akeega al dosaggio inferiore (50 mg/500 mg),** considerare la sospensione del trattamento.
Terzo episodio di Grado ≥ 3	Considerare la sospensione del trattamento con Akeega in base al giudizio clinico.

[1] Durante l'interruzione del trattamento con Akeega, possono essere presi in considerazione e somministrati dal medico abiraterone acetato e prednisone o prednisolone per mantenere la dose giornaliera di abiraterone acetato (vedere le informazioni di prescrizione di abiraterone acetato).

Epatotossicità
Nei pazienti che sviluppano epatotossicità di Grado ≥ 3 (aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o di aspartato aminotransferasi [AST] di oltre 5 volte il limite superiore alla norma [ULN]), il trattamento con Akeega deve essere interrotto e la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafo 4.4).

La ripresa del trattamento può avvenire solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale e con una dose ridotta a una compressa di Akeega (equivalente a 100 mg di niraparib/500 mg di abiraterone acetato). Nei pazienti che riprendono il trattamento, i livelli serici di transaminasi devono essere monitorati almeno ogni due settimane per tre mesi e, successivamente, ogni mese. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse alla dose ridotta di 100 mg/500 mg una volta al giorno (1 compressa), il trattamento con Akeega deve essere sospeso.

Se i pazienti sviluppano una epatotossicità severa (ALT o AST 20 volte l'ULN) durante il trattamento con Akeega, il trattamento deve essere sospeso definitivamente.

Nei pazienti che sviluppano un concomitante incremento di ALT superiore a 3 ×ULN, e bilirubina totale superiore a 2 × ULN, in assenza di ostruzione biliare o altre cause alla base del concomitante incremento, Akeega deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio raccomandato
Prima di iniziare il trattamento, è necessario valutare l'emocromo ogni settimana durante il primo mese, ogni due settimane per i successivi due mesi, seguito da un monitoraggio mensile per il primo anno e, successivamente, a mesi alterni per il resto del trattamento al fine di monitorare eventuali variazioni clinicamente significative dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.4).

L'aminotransferasi sierica e la bilirubina totale devono essere misurate prima di iniziare il trattamento, ogni due settimane durante i primi tre mesi di trattamento e quindi una volta al mese per il primo anno e, successivamente, a mesi alterni per tutta la durata del trattamento. Quando, dopo l'interruzione, si riprende il trattamento con il dosaggio inferiore (due compresse), la funzionalità epatica deve essere monitorata ogni due settimane per sei settimane a causa del rischio di un'aumentata esposizione ad abiraterone (vedere paragrafo 5.2), prima di riprendere il monitoraggio regolare. I livelli sierici di potassio devono essere controllati mensilmente durante il primo anno e, successivamente, a mesi alterni per tutta la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il monitoraggio della pressione sanguigna durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente durante i primi due mesi, mensilmente per il primo anno e, successivamente, a mesi alterni.

Nei pazienti con ipokaliemia preesistente o in coloro che sviluppano ipokaliemia durante il trattamento con Akeega, considerare la possibilità di mantenere il livello di potassio a ≥4,0 mM.

<u>Popolazioni speciali</u>
Anziani
Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica preesistente di grado lieve (classe Child-Pugh A). Non vi sono dati sulla sicurezza e l'efficacia clinica di dosi multiple di Akeega somministrato in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (classe Child-Pugh B o C). Non è possibile prevedere un adeguamento della dose. L'uso di Akeega deve essere valutato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata e per i quali i benefici devono essere chiaramente superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Akeega è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, nonostante questi pazienti debbano essere sottoposti a un attento monitoraggio degli eventi avversi a fronte di un potenziale aumento dell'esposizione a niraparib. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Akeega in pazienti con compromissione renale severa o con nefropatia allo stadio terminale sottoposti a emodialisi. Akeega può essere usato in pazienti con compromissione renale severa solo se i benefici clinici superano i potenziali rischi; i pazienti devono essere attentamente monitorati per controllare la funzionalità renale e gli eventi avversi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Akeega nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Akeega è per uso orale.
Le compresse devono essere assunte come dose singola, una volta al giorno. Akeega deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2). Per un assorbimento ottimale, le compresse di Akeega devono essere ingerite intere con acqua, non devono essere rotte, frantumate o masticate.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono indossare guanti quando maneggiano le compresse (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica severa [classe Child-Pugh C (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)].

Akeega più prednisone o prednisolone è controindicato in associazione al trattamento con Ra-223.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse ematologiche
Reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia e neutropenia) sono state segnalate in pazienti trattati con Akeega (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda di eseguire un emocromo completo ogni settimana per il primo mese, ogni due settimane per i successivi due mesi, seguito da un monitoraggio mensile per il primo anno e, successivamente, a mesi alterni per il resto del trattamento per monitorare alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro ematologico (vedere paragrafo 4.2).

In base ai singoli valori di laboratorio, può essere giustificato un monitoraggio settimanale durante il secondo mese.

Se un paziente sviluppa una tossicità ematologica persistente severa, inclusa pancitopenia che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione del trattamento, Akeega deve essere sospeso.

A causa del rischio di trombocitopenia, i medicinali che notoriamente riducono la conta piastrinica devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono Akeega (vedere paragrafo 4.8).

Quando si riprende il trattamento con il dosaggio inferiore (due compresse) dopo l'interruzione per reazioni avverse ematologiche, la funzionalità epatica deve essere monitorata ogni due settimane per sei settimane a causa del rischio di un'aumentata esposizione ad abiraterone (vedere paragrafo 5.2), prima di riprendere il monitoraggio regolare (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione
Akeega può causare ipertensione e un'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata adeguatamente prima di iniziare il trattamento con Akeega. Durante il trattamento con Akeega, la pressione arteriosa deve essere monitorata almeno una volta a settimana per due mesi, mensilmente dopo il primo anno di trattamento e successivamente a mesi alterni.

Ipokaliemia, ritenzione di liquidi e reazioni avverse cardiovascolari causate da un eccesso di mineralcorticoidi

Akeega può causare ipokaliemia e ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.8) come conseguenza di un aumento dei livelli dei mineralcorticoidi causato dall'inibizione di CYP17 (vedere paragrafo 5.1). La co-somministrazione di un corticosteroide inibisce l'attività dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente riduzione dell'incidenza e della severità di queste reazioni avverse. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base che possono essere compromesse da ipokaliemia (per es. quelli trattati con glicosidi cardiaci) o da ritenzione di liquidi (per es. quelli con insufficienza cardiaca, angina pectoris severa o instabile, infarto miocardico recente o aritmia ventricolare, e quelli con compromissione renale severa). È stato osservato prolungamento del QT in associazione al trattamento con Akeega in pazienti con ipokaliemia. L'ipokaliemia e la ritenzione di liquidi devono essere corrette e controllate.

Prima di trattare i pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia (per es. anamnesi di insufficienza cardiaca o eventi cardiaci come cardiopatia ischemica), l'insufficienza cardiaca deve essere trattata e la funzionalità cardiaca ottimizzata. La ritenzione di liquidi (aumento di peso, edema periferico) e gli altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni due settimane per tre mesi e successivamente mensilmente e le anomalie devono essere corrette. Akeega deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare.

La gestione dei fattori di rischio cardiaci (inclusi ipertensione, dislipidemia e diabete) deve essere ottimizzata in pazienti che ricevevano Akeega e questi pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di malattia cardiaca.

Abiraterone acetato, un componente di Akeega, aumenta i livelli di mineralcorticoidi e comporta un rischio di eventi cardiovascolari. L'eccesso di mineralcorticoidi può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi. Una precedente esposizione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) nonché l'età avanzata sono rischi aggiuntivi di morbilità e mortalità cardiovascolari. Lo studio MAGNITUDE ha escluso i pazienti con patologia cardiaca clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, eventi trombotici arteriosi e venosi negli ultimi sei mesi, angina severa o instabile, insufficienza cardiaca di classe NYHA da II a IV o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca devono essere clinicamente trattati e deve essere istituita una appropriata gestione dei sintomi. Considerare la sospensione del trattamento con Akeega in caso di riduzione significativa della funzionalità cardiaca.

Infezioni

Nello studio MAGNITUDE, le infezioni severe, compresa COVID-19 con esito fatale si sono verificate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Akeega. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di infezione. Possono manifestarsi infezioni severe anche in assenza di neutropenia e/o leucopenia.

Embolia polmonare (EP)

Lo studio MAGNITUDE ha segnalato una maggiore frequenza di EP nei pazienti trattati con Akeega rispetto al gruppo di controllo. I pazienti con precedente anamnesi di EP o trombosi venosa possono essere a maggior rischio di una nuova insorgenza. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di EP. In presenza delle caratteristiche cliniche dell'EP, i pazienti devono essere valutati tempestivamente e sottoposti a trattamento appropriato.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

La PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione che includono crisi convulsive, cefalea, stato mentale alterato, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. La diagnosi di PRES deve essere confermata mediante esami di imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica (RM).

Vi sono state segnalazioni di PRES nei pazienti trattati con 300 mg di niraparib (un componente di Akeega) in monoterapia nella popolazione con cancro dell'ovaio. Nello studio MAGNITUDE, tra i pazienti con cancro della prostata trattati con 200 mg di niraparib non sono stati segnalati casi di PRES.

In caso di PRES, il trattamento con Akeega deve essere sospeso definitivamente e deve essere istituita una gestione medica appropriata.

Epatotossicità e compromissione epatica
L'epatotossicità è stata riconosciuta come un importante rischio identificato per abiraterone acetato, un componente di Akeega. Il meccanismo per l'epatotossicità di abiraterone acetato non è pienamente compreso. I pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classificazione NCI) e i pazienti con classi Child-Turcotte-Pugh B e C sono stati esclusi dagli studi di associazione con Akeega.

Nello studio MAGNITUDE e in tutti gli studi clinici di associazione, il rischio di epatotossicità è stato mitigato mediante l'esclusione di pazienti con epatite o con anomalie nei test di funzionalità epatica al basale (bilirubina sierica totale > 1,5 × ULN o bilirubina diretta > 1 × ULN e AST o ALT > 3 × ULN).

Negli studi clinici si sono verificati marcati aumenti degli enzimi epatici che hanno portato a interruzione o sospensione del trattamento, sebbene questi eventi fossero non comuni (vedere paragrafo 4.8). I livelli sierici di aminotransferasi e di bilirubina totale devono essere misurati prima di iniziare il trattamento, ogni due settimane per i primi tre mesi e successivamente una volta al mese per il primo anno e poi ogni due mesi per la durata del trattamento. Quando si riprende il trattamento con il dosaggio inferiore (due compresse) dopo l'interruzione, la funzionalità epatica deve essere monitorata ogni due settimane per sei settimane a causa del rischio di un'aumentata esposizione ad abiraterone (vedere paragrafo 5.2), prima di riprendere il monitoraggio regolare. Se si sviluppano sintomi o segni clinici indicativi di epatotossicità, le transaminasi sieriche devono essere immediatamente misurate. L'aumento di aminotransferasi nei pazienti trattati con Akeega deve essere prontamente gestito con l'interruzione del trattamento. Se in qualsiasi momento, le ALT o le AST dovessero aumentare di 5 volte l'ULN, il trattamento con Akeega deve essere interrotto e la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata. La ripresa del trattamento può avvenire solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica sono tornati al livello basale e a un livello di dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento deve essere definitivamente sospeso nei pazienti con aumenti di ALT o AST > 20 × ULN. Il trattamento deve essere definitivamente sospeso nei pazienti che sviluppano un incremento di ALT > 3 × ULN in concomitanza a un aumento di bilirubina totale > 2 × ULN in assenza di ostruzione biliare o di altre cause alla base dell'incremento.

Se i pazienti sviluppano epatotossicità severa (ALT o AST 20 volte l'ULN) in qualsiasi momento durante la terapia, il trattamento con Akeega deve essere definitivamente sospeso.

I pazienti con epatite virale attiva o sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici; pertanto, non vi sono dati a supporto dell'uso di Akeega in questa popolazione.

È stato osservato che la compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B o qualsiasi AST e TB > 1,5 - 3 volte l'ULN) aumenta l'esposizione sistemica ad abiraterone e a niraparib (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia clinica di dosi multiple di Akeega somministrate in pazienti con compromissione epatica moderata o severa. L'uso di Akeega deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e per i quali i benefici devono essere chiaramente superiori ai possibili rischi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Akeega non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Ipoglicemia
Casi di ipoglicemia sono stati segnalati quando abiraterone acetato (un componente di Akeega) e prednisone o prednisolone sono stati somministrati a pazienti con diabete preesistente in trattamento

con pioglitazone o repaglinide (metabolizzato dal CYP2C8) (vedere paragrafo 4.5); pertanto, il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato nei pazienti con diabete.

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA)
Negli studi sul cancro dell'ovaio sono stati osservati casi di SMD/LMA, inclusi casi con esito fatale, in pazienti che hanno ricevuto 300 mg di niraparib (un componente di Akeega).

Nello studio MAGNITUDE non è stato osservato nessun caso di SMD/LMA in pazienti trattati con 200 mg di niraparib e 1 000 mg di abiraterone acetato più prednisone o prednisolone.

In caso di sospetta SMD/LMA o tossicità ematologica prolungata che non si risolve con l'interruzione del trattamento o con la riduzione della dose, il paziente deve essere indirizzato a un ematologo per ulteriore valutazione. Se SMD e/o LMA sono confermate, il trattamento con Akeega deve essere definitivamente sospeso e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Sospensione di corticosteroidi e copertura delle situazioni di stress
Si consiglia cautela e un monitoraggio dell'insufficienza corticosurrenale se i pazienti interrompono il trattamento con prednisone o il prednisolone. Se il trattamento con Akeega prosegue dopo l'interruzione dei corticosteroidi, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi da eccesso di mineralcorticoidi (vedere le informazioni di cui sopra).

Nei pazienti trattati con prednisone o prednisolone soggetti a uno stress inusuale, può essere consigliato un aumento della dose di corticosteroidi prima, durante e dopo la situazione di stress.

Densità ossea
Può verificarsi una diminuzione della densità ossea in uomini con cancro della prostata avanzato metastatico. L'uso di abiraterone acetato (un componente di Akeega) in associazione a un glucocorticoide può aumentare questo effetto.

Aumento delle fratture e della mortalità in associazione a radio (Ra)-223 dicloruro
Il trattamento con Akeega più prednisone o prednisolone in associazione a Ra-223 è controindicato (vedere paragrafo 4.3) a causa di un aumento del rischio di fratture e una tendenza a un'aumentata mortalità tra i pazienti con cancro della prostata asintomatici o lievemente sintomatici, come osservato negli studi clinici con abiraterone acetato, un componente di Akeega.

Si raccomanda che il successivo trattamento con Ra-223 non venga iniziato per almeno cinque giorni dopo l'ultima somministrazione di Akeega in associazione a prednisone o prednisolone.

Iperglicemia
L'uso di glucocorticoidi può aumentare l'iperglicemia, pertanto il livello di glucosio nel sangue deve essere misurato frequentemente nei pazienti con diabete.

Effetti sui muscoli scheletrici
Non sono stati osservati casi di miopatia e rabdomiolisi nei pazienti trattati con Akeega. Negli studi con abiraterone acetato (un componente di Akeega) in monoterapia, la maggior parte dei casi si è sviluppata entro i primi sei mesi di trattamento e si è risolta dopo la sospensione di abiraterone acetato. Si raccomanda cautela in pazienti in trattamento concomitante con medicinali per cui sia nota l'associazione a miopatia/rabdomiolisi.

Interazioni con altri medicinali
Durante il trattamento devono essere evitati forti induttori del CYP3A4, a meno che non esista alcuna alternativa terapeutica, a causa del rischio di riduzione dell'esposizione ad abiraterone (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio e sodio
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio e galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche
Con Akeega non è stato condotto alcuno studio clinico per la valutazione delle interazioni farmacologiche. Le interazioni che sono state identificate negli studi condotti con i singoli componenti di Akeega (niraparib o abiraterone acetato) determinano le interazioni che possono verificarsi con Akeega.

Effetti di altri medicinali su niraparib o abiraterone acetato
Inibitori e induttori del CYP3A4
Abiraterone è un substrato del CYP3A4. In uno studio clinico in soggetti sani precedentemente trattati con un forte induttore del CYP3A4, rifampicina 600 mg al giorno per sei giorni, seguita da una dose singola di abiraterone acetato 1 000 mg, l'AUC_{∞} plasmatica media di abiraterone era diminuita del 55%. I forti induttori del CYP3A4 (per es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) devono essere evitati durante il trattamento con Akeega a meno che non esista alcuna alternativa terapeutica (vedere il paragrafo 4.4).

In un altro studio clinico in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di abiraterone.

Effetti di niraparib o abiraterone acetato su altri medicinali
Substrati del CYP2D6
Abiraterone è un inibitore del CYP2D6. In uno studio clinico per determinare gli effetti di abiraterone acetato più prednisone (AAP) su una dose singola del substrato del CYP2D6 destrometorfano, l'esposizione sistemica (AUC) di destrometorfano è aumentata di circa 2,9 volte. La AUC_{24} per destrorfano, metabolita attivo di destrometorfano, è aumentata di circa il 33%. Deve essere considerata la riduzione della dose di medicinali con un ristretto indice terapeutico che sono metabolizzati dal CYP2D6. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6 includono metoprololo, propranololo, desipramina, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecainide, codeina, ossicodone e tramadolo.

Substrati del CYP2C8
Abiraterone è un inibitore del CYP2C8. In uno studio clinico in soggetti sani, l'AUC di pioglitazone, un substrato del CYP2C8, è aumentata del 46% e l'AUC per M-III ed M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone, sono entrambe diminuite del 10% quando pioglitazone è stato somministrato insieme a una dose singola di 1 000 mg di abiraterone acetato. I pazienti devono essere monitorati per segni di tossicità collegati al substrato del CYP2C8 con un indice terapeutico ristretto se usato in concomitanza con Akeega, a causa del componente abiraterone acetato. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2C8 includono pioglitazione e repaglinide (vedere il paragrafo 4.4).

Interazioni farmacodinamiche
L'associazione di Akeega con vaccini o agenti immunosoppressori non è stata studiata.

I dati su niraparib in associazione a medicinali citotossici sono limitati. Si deve prestare cautela se Akeega è usato in associazione a vaccini vivi o vivi-attenuati, agenti immunosoppressori o altri medicinali citotossici.

Uso con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT
Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, si consiglia cautela quando si somministra Akeega insieme a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali capaci di indurre torsione di punta, come gli antiaritmici di classe IA (per es. chinidina, disopiramide) o classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc.

Uso con spironolattone
Spironolattone lega il recettore per gli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA). L'uso con Akeega non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne
Non è noto se i componenti di Akeega o i loro metaboliti siano presenti nello sperma.

Durante il trattamento e per quattro mesi dopo l'ultima dose di Akeega:
- si raccomanda di utilizzare un preservativo se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza
- se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile si raccomanda di utilizzare un preservativo unitamente a un'altra misura contraccettiva efficace.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
L'uso di Akeega non è indicato nelle donne (vedere paragrafo 4.3).

I dati relativi all'uso di Akeega in donne in gravidanza non esistono. Akeega può causare danno al feto in base al suo meccanismo d'azione e ai risultati degli studi con abiraterone acetato sugli animali. Non sono stati condotti studi di tossicologia dello sviluppo e della riproduzione sugli animali con niraparib (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
L'uso di Akeega è controindicato nelle donne.

Fertilità
Non ci sono dati clinici sulla fertilità con Akeega. In studi animali, la fertilità maschile era ridotta con niraparib o abiraterone acetato, ma questi effetti sono risultati reversibili dopo la cessazione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Akeega altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che assumono Akeega possono sviluppare astenia, stanchezza, capogiro o difficoltà di concentrazione. I pazienti devono fare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Il profilo di sicurezza complessivo di Akeega si basa sui dati provenienti da uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, MAGNITUDE coorte 1 (N=212). Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado che si sono verificate in >10% nel braccio niraparib e AAP sono state anemia (52,4%), ipertensione (34,0%), stipsi (34,0%), stanchezza (31,1%), nausea (25,0%), trombocitopenia (24,1%), dispnea (18,9%), artralgia (18,4%), dolore dorsale (17,9%), astenia (17,0%), neutropenia (16,0%), appetito ridotto (15,6%), ipokaliemia (15,6%), vomito (15,1%), capogiro (13,2%), dolore addominale (12,7%), iperglicemia (12,7%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (11,8%), riduzione del peso (11,8%), insonnia (11,3%), leucopenia (10,8%), linfopenia (10,8%), creatinina ematica aumentata (10,4%) e infezione delle vie urinarie (10,4%). Le reazioni

avverse di Grado 3-4 più frequentemente osservate sono state anemia (30,7%), ipertensione (16,5%), trombocitopenia (8,5%), neutropenia (6,6%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (5,7%) e ipokaliemia (5,7%).

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse identificate negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	molto comune	infezione delle vie urinarie
	comune	infezione polmonare, bronchite, nasofaringite
	non comune	urosepsi, congiuntivite
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto comune	anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
	non nota	pancitopenia[7]
Disturbi del sistema immunitario	non nota	ipersensibilità (inclusa anafilassi)[7]
Patologie endocrine	non nota	insufficienza surrenalica[9]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	appetito ridotto, ipokaliemia, iperglicemia
	comune	ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	comune	depressione, ansia
	non comune	stato confusionale
	non nota	compromissione cognitiva[8]
Patologie del sistema nervoso	molto comune	capogiro
	comune	Cefalea, disturbo cognitivo
	non comune	disgeusia
	non nota	sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)[7]
Patologie cardiache	comune	tachicardia, palpitazioni, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca[1], infarto miocardico, angina pectoris[2]
	non comune	prolungamento dell'intervallo QT
Patologie vascolari	molto comune	ipertensione
	non nota	crisi ipertensiva[7]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	dispnea
	comune	tosse, embolia polmonare, polmonite
	non comune	epistassi
	non nota	alveolite allergica[9]
Patologie gastrointestinali	molto comune	stipsi, nausea, vomito, dolore addominale[3]
	comune	dispepsia, diarrea, distensione addominale, stomatite, bocca secca
	non comune	infiammazione della mucosa
Patologie epatobiliari	comune	insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea[5]
	non comune	fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	molto comune	dolore dorsale, artralgia
	comune	mialgia
	non nota	miopatia[9], rabdomiolisi[9]
Patologie renali e urinarie	comune	ematuria

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	stanchezza, astenia
	comune	edema periferico
Esami diagnostici	molto comune	fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito, creatinina ematica aumentata
	comune	AST aumentata, ALT aumentata
	non comune	gamma-glutamiltransferasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	comune	fratture[6]

[1] Include insufficienza cardiaca congestizia, cuore polmonare, disfunzione ventricolare sinistra
[2] Include malattia coronarica, sindrome coronarica acuta
[3] Include il dolore addominale superiore, il dolore addominale inferiore
[4] Include citolisi epatica, epatotossicità, insufficienza epatica
[5] Include eruzione cutanea, eritema, dermatite, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea pruriginosa
[6] Include osteoporosi e fratture correlate all'osteoporosi
[7] Non osservati con Akeega. Segnalati nell'esperienza post-marketing con niraparib in monoterapia
[8] Non osservati con Akeega. Segnalati con niraparib in monoterapia
[9] Non osservati con Akeega. Segnalati nell'esperienza post-marketing con abiraterone in monoterapia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità ematologiche

Le tossicità ematologiche (anemia, trombocitopenia e neutropenia), inclusi i risultati di laboratorio, sono le reazioni avverse più frequenti attribuibili a niraparib (un componente di Akeega). Queste tossicità in genere si sono verificate entro i primi tre mesi di trattamento, con un'incidenza che è diminuita nel tempo.

Nello studio MAGNITUDE e in altri studi con Akeega, i seguenti parametri ematologici sono stati criteri di inclusione: conta assoluta dei neutrofili (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥1 500 cellule/µL; piastrine ≥ 100 000 cellule/µL ed emoglobina ≥9 g/dL. Le reazioni avverse ematologiche sono state gestite con il monitoraggio dei parametri di laboratorio e le modifiche della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Anemia

L'anemia è stata la reazione avversa più frequente (52,4%) e l'evento di Grado 3-4 il più comunemente osservato (30,7%) nello studio MAGNITUDE. L'anemia si è verificata precocemente nel corso della terapia (tempo mediano di insorgenza: 64 giorni). Nello studio MAGNITUDE, le interruzioni della dose si sono verificate nel 24,1% dei pazienti e le riduzioni della dose nel 13,7% dei pazienti. Il 27% dei pazienti ha ricevuto almeno una trasfusione di globuli rossi dovuta all'anemia. L'anemia ha causato la sospensione del trattamento in un numero relativamente ridotto di pazienti (2,8%).

Trombocitopenia

Nello studio MAGNITUDE, il 24,1% dei pazienti trattati ha manifestato trombocitopenia di qualsiasi grado e l'8,5% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di Grado 3-4. Il tempo mediano di insorgenza iniziale dalla prima dose è stato di 71 giorni. Nello studio MAGNITUDE, la trombocitopenia è stata gestita con la modifica della dose (interruzione del trattamento nel 11,3% e riduzione nel 2,8% dei pazienti) e con la trasfusione di piastrine (3,8% dei pazienti) ove appropriato (vedere paragrafo 4.2). La sospensione del trattamento si è verificata nello 0,5% dei pazienti. Nello studio MAGNITUDE, l'1,9% dei pazienti ha manifestato un evento emorragico non potenzialmente letale.

Neutropenia

Nello studio MAGNITUDE, il 16,0% dei pazienti ha manifestato neutropenia, con neutropenia di Grado 3-4 nel 6,6% dei pazienti. Il tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose è stato di 65 giorni. La neutropenia ha portato all'interruzione del trattamento nel 6,6% dei pazienti e a una riduzione della dose nell'1,4% dei pazienti. Non vi sono state sospensioni del trattamento dovute a neutropenia. Nello studio MAGNITUDE, lo 0,9% dei pazienti ha presentato un'infezione concomitante.

Ipertensione
L'ipertensione è una reazione avversa di entrambi i componenti di Akeega e i pazienti con ipertensione non controllata (pressione arteriosa sistolica persistente ≥160 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥100 mmHg) sono stati esclusi in tutti gli studi di associazione. L'ipertensione è stata riportata nel 34% dei pazienti, di cui il 16,5% ha avuto Grado ≥ 3. Il tempo mediano alla comparsa dell'ipertensione è stato di 60,5 giorni. L'ipertensione è stata gestita con medicinali aggiuntivi.

La pressione arteriosa deve essere controllata nei pazienti prima di iniziare il trattamento con Akeega e deve essere monitorata durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Eventi cardiaci
Nello studio MAGNITUDE, l'incidenza degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) della categoria dei disturbi cardiaci (tutti i gradi) è stata simile in entrambi i bracci, fatta eccezione per la categoria dell'aritmia, dove gli eventi avversi sono stati osservati nel 13,2% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP e nel 7,6% dei pazienti nel braccio placebo e AAP (vedere paragrafo 4.4). La maggiore frequenza delle aritmie era in gran parte dovuta a eventi di palpitazioni, tachicardie e aritmie atriali di basso grado.

Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di aritmie è stato di 81 giorni nel braccio niraparib + AAP e di 262 giorni nel braccio placebo + AAP. Gli eventi di aritmia si sono risolti nel 64,3% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP e nel 62,5% dei pazienti nel braccio placebo e AAP.

L'incidenza di insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca cronica, insufficienza cardiaca congestizia è stata del 2,8% nel braccio niraparib e AAP rispetto all'1,9% nel braccio placebo e AAP. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi avversi di speciale interesse (AESI) di insufficienza cardiaca è stato di 312 giorni nel braccio niraparib e AAP e di 83 giorni nel braccio placebo e AAP. Gli eventi di insufficienza cardiaca si sono risolti nel 16,7% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP e nel 25% dei pazienti nel braccio placebo e AAP.

Gli eventi raggruppati sotto il termine di cardiopatia ischemica (inclusi angina pectoris, infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, angina instabile e arteriosclerosi dell'arteria coronaria) si sono verificati nel 5,2% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP rispetto al 4,7% dei pazienti nel braccio placebo e AAP. Il tempo mediano all'insorgenza degli AESI di cardiopatia ischemica è stato di 684 giorni nel braccio niraparib e AAP e di 296 giorni nel braccio placebo e AAP. Gli eventi di cardiopatia ischemica si sono risolti nell'81,8% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP e nell'80% dei pazienti nel braccio placebo e AAP.

Epatotossicità
L'incidenza complessiva dell'epatotossicità nello studio MAGNITUDE è stata simile nei bracci con niraparib + AAP (14,2%) e placebo + AAP (12,8%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La maggior parte di questi eventi consisteva in incrementi di basso grado delle aminotransferasi. Gli eventi di Grado 3 si sono verificati nell'1,4% dei pazienti nel braccio niraparib e AAP e un evento di Grado 4 si è verificato in un solo paziente (0,5%). L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata dell'1,4%. Il tempo mediano all'insorgenza di epatotossicità nello studio MAGNITUDE è stato di 43 giorni. L'epatotossicità è stata gestita con interruzioni della dose nello 1,9% dei pazienti e con la riduzione della dose nello 0,9% dei pazienti. Lo 0,9% dei pazienti nello studio MAGNITUDE ha sospeso il trattamento a causa di epatotossicità.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi con Akeega in pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Akeega. In caso di sovradosaggio, i medici devono seguire misure generali di supporto e devono trattare i pazienti in modo sintomatico, anche monitorando aritmie, ipokaliemia e segni e sintomi di ritenzione di liquidi. Inoltre, deve essere valutata la funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK52

Meccanismo d'azione
Akeega è l'associazione di niraparib, un inibitore degli enzimi poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP), e abiraterone acetato (un profarmaco di abiraterone), un inibitore del CYP17 mirata a due dipendenze oncogeniche nei pazienti con mCRPC e mutazioni dei geni HRR.

Niraparib
Niraparib è un inibitore degli enzimi poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP), PARP-1 e PARP-2, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la citotossicità indotta da niraparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica di PARP e aumentare la formazione di complessi PARP-DNA, con conseguenti danni al DNA, apoptosi e morte cellulare.

Abiraterone acetato
Abiraterone acetato viene convertito *in vivo* ad abiraterone, un inibitore della biosintesi degli androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima 17α-idrolasi/C17,20-lasi (CYP17). Questo enzima è espresso ed è necessario nella biosintesi degli androgeni nei tessuti neoplastici testicolari, surrenalici e prostatici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e progesterone in precursori del testosterone, rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17α-idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 determina anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali (vedere paragrafo 4.4).

Il carcinoma prostatico sensibile agli androgeni risponde al trattamento che riduce i livelli di androgeni. Le terapie di deprivazione androgenica, come il trattamento con analoghi dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) o l'orchiectomia, riducono la produzione di androgeni nei testicoli, ma non influiscono sulla produzione di ormoni androgeni da parte delle ghiandole surrenali o nel tumore. Il trattamento con abiraterone riduce il testosterone sierico a livelli non dosabili (mediante saggi commerciali), se somministrato con analoghi dell'LHRH (od orchiectomia).

Effetti farmacodinamici
Abiraterone acetato
Abiraterone riduce il testosterone sierico e altri androgeni a livelli inferiori a quelli raggiunti con l'uso di analoghi dell'LHRH in monoterapia o dell'orchiectomia. Tale effetto è la conseguenza dall'inibizione selettiva dell'enzima CYP17 richiesto per la biosintesi degli androgeni.

Efficacia e sicurezza clinica
Trattamento di prima linea nei pazienti con mCRPC con mutazioni BRCA 1 e 2
L'efficacia di Akeega è stata dimostrata in uno studio clinico di Fase 3, randomizzato, multicentrico e controllato con placebo, condotto in pazienti affetti da mCRPC, MAGNITUDE (Studio 64091742PCR3001).

MAGNITUDE è stato uno studio multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato il trattamento con l'associazione niraparib (200 mg) e abiraterone acetato

(1 000 mg) più prednisone (10 mg) assunto giornalmente, rispetto allo standard di cura AAP. I dati di efficacia sono basati sulla coorte 1, costituita da 423 pazienti con mCRPC e mutazioni geniche HRR selezionate, che sono stati randomizzati (1:1) a ricevere niraparib e AAP (N=212) o placebo e AAP (N=211) ogni giorno per via orale. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, al verificarsi di tossicità inaccettabile o al decesso.

Erano eleggibili i pazienti con mCRPC che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica nel setting mCRPC fatta eccezione per un trattamento con AAP precedente di breve durata (fino a 4 mesi) e per una terapia con ADT in corso. I campioni di plasma, sangue e/o tessuto tumorale di tutti i pazienti sono stati analizzati mediante test validati di sequenziamento di nuova generazione per determinare lo stato della mutazione germinale e/o somatica dei geni HRR. Sono stati arruolati nello studio 225 pazienti con mutazione BRCA 1 e 2 (113 hanno ricevuto Akeega). Sono stati arruolati nello studio altri 198 pazienti con mutazioni non BRCA 1 e 2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 hanno ricevuto Akeega).

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) come determinato dalla revisione radiologica centrale in cieco e indipendente (BICR) in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST] v.1.1 (lesioni dei tessuti molli) e dei criteri del *Prostate Cancer Working Group-23* (PCWG-3) (lesioni ossee). Il tempo alla progressione sintomatica (TSP), il tempo alla chemioterapia citotossica (TCC) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) sono stati inclusi come endpoint secondari di efficacia.

Nella popolazione *All HRR*, i risultati di efficacia primaria con un follow-up mediano di 18,6 mesi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della rPFS valutata da BICR con un HR =0,729 (IC 95%: 0,556; 0,956; p=0,0217).

La Tabella 4 riassume i dati demografici e le caratteristiche al basale dei pazienti BRCA arruolati nella coorte 1 dello studio MAGNITUDE. Il PSA mediano alla diagnosi era di 41,07 ug/L (intervallo 01-12 080). Tutti i pazienti avevano un punteggio al basale secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) pari a 0 o 1. Tutti i pazienti precedentemente sottoposti a orchiectomia hanno continuato la terapia di deprivazione androgenica di base con un analogo del GnRH.

Tabella 4. Sintesi dei dati demografici e delle caratteristiche al basale della Coorte 1 (BRCA) dello studio MAGNITUDE

	Akeega+P[1] N=113 n (%)	**Placebo+AAP[1] N=112 n (%)**	**Totale N=225 n (%)**
Età (anni)			
< 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
Intervallo	45-100	43-88	43-100
Razza			
Caucasica	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiatica	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Afroamericana	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Non nota	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Fattori di stratificazione			
Precedente esposizione a chemioterapia a base di tassani	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Precedente esposizione a terapia mirata ad AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Precedente uso di AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Caratteristiche della malattia al basale			

Punteggio di Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Coinvolgimento osseo	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Malattia viscerale (fegato, polmone, ghiandola surrenale, altro)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Stadio delle metastasi alla diagnosi iniziale (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Tempo mediano dalla diagnosi iniziale alla randomizzazione (anni)	2,00	2,31	2,26
Tempo mediano da mCRPC alla prima dose (anni)	0,27	0,28	0,27
Punteggio del dolore al basale BPI-SF (ultimo punteggio prima della prima dose) 0 da 1 a 3 > 3	 57 (50,4) 51 (45,1) 5 (4,4)	 57 (50,9) 40 (35,7) 15 (13,4)	 114 (50,7) 91 (40,4) 20 (8,9)
Stato di validità ECOG 0 1	 69 (61,1) 44 (38,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	 149 (66,2) 76 (33,8)

[1] P=prednisone o prednisolone

Un miglioramento statisticamente significativo nella rPFS valutato mediante BICR è stato osservato in prima analisi per i soggetti BRCA trattati con niraparib e AAP, rispetto ai soggetti BRCA trattati con placebo e AAP. I principali risultati di efficacia nella popolazione BRCA sono presentati nella Tabella 5. Le curve di Kaplan-Meier per la rPFS valutata in base al BICR nella popolazione BRCA sono riportate nella Figura 1.

Tabella 5. Risultati di efficacia nella popolazione con mutazioni nei geni BRCA dello studio MAGNITUDE

Endpoint	**Akeega + P[1] (N=113)**	**Placebo+AAP[1] (N=112)**
Sopravvivenza senza progressione radiografica[2]		
Evento di progressione della malattia o decesso (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediana, mesi (IC 95%)]	16,6 (13,9-NS)	10,9 (8,3-13,8)
Rischio relativo (IC 95%)	0,533 (0,361, 0,789)	
p-value	0,0014	
Sopravvivenza globale[3]		
Rischio relativo (IC 95%)	0,788 (0,554, 1,120)	

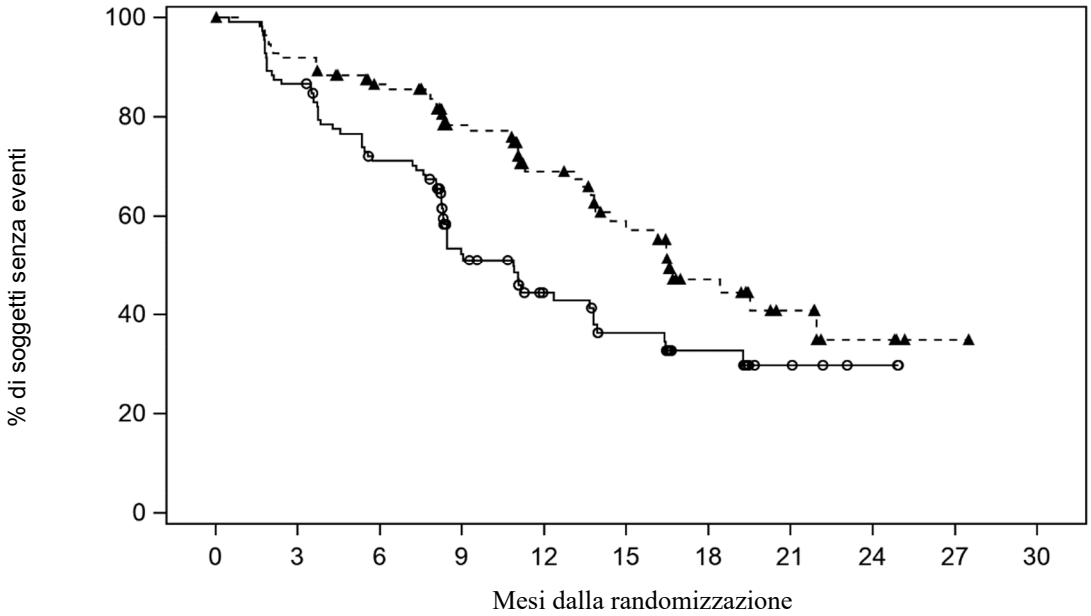
[1] P= prednisone o prednisolone

[2] Analisi primaria/analisi ad interim (data cut-off: 8 ottobre 2021), con 18,6 mesi di mediana al follow-up

[3] Analisi finale (data cut-off: 15 maggio 2023), con 35,9 mesi di mediana al follow-up

NS= non stimabile

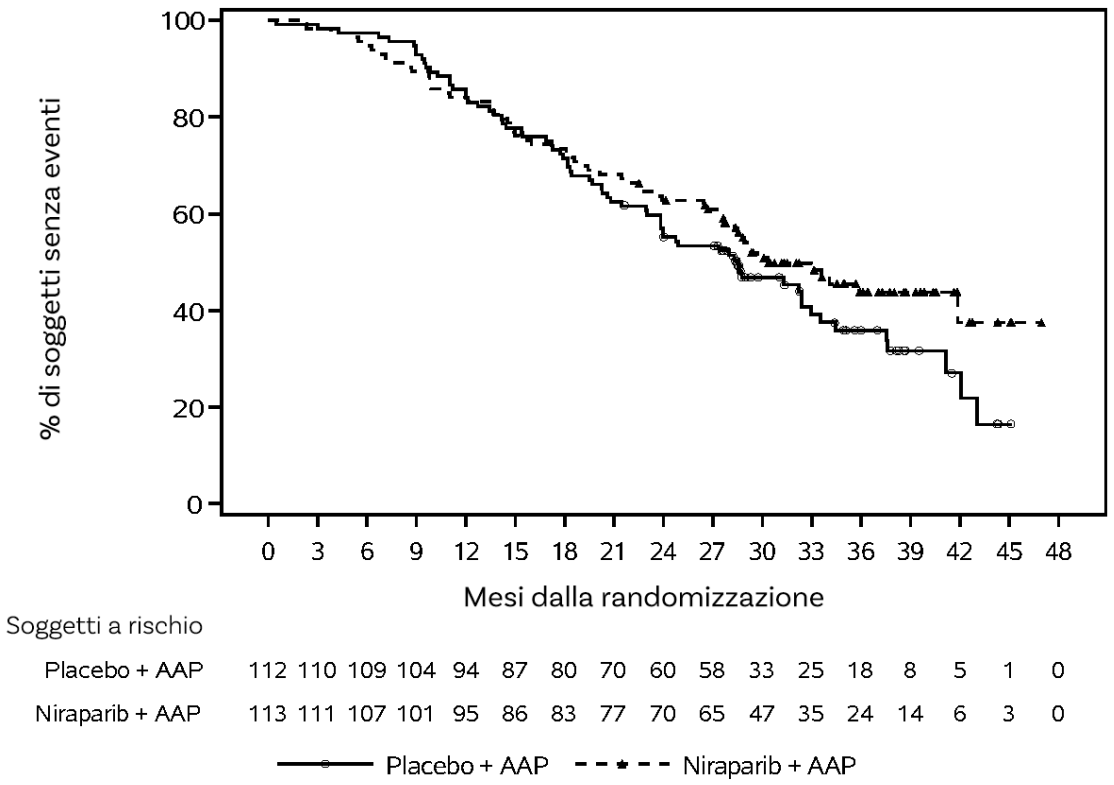
Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica valutata mediante BICR nella popolazione con mutazioni nei geni BRCA (MAGNITUDE, analisi primaria)



Soggetti a rischio											
Placebo + AAP	112	97	77	43	28	20	11	5	2	0	0
Niraparib + AAP	113	103	90	65	45	31	18	9	4	1	0

Placebo + AAP Niraparib + AAP

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (Coorte 1 dello studio MAGNITUDE, BRCA, analisi finale)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Akeega in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le neoplasie maligne della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La co-somministrazione di niraparib e abiraterone non ha alcun impatto sulle esposizioni dei singoli medicinali. La AUC e la C_{max} sono comparabili per niraparib e abiraterone quando somministrati come compressa rivestita con film di Akeega a dosaggio regolare (100 mg/500 mg) o come associazione di singoli componenti rispetto alle rispettive esposizioni in monoterapia.

Assorbimento

Akeega

Dopo la somministrazione di dosi multiple di Akeega compresse in pazienti con mCRPC a digiuno e in condizioni di digiuno modificate, il tempo mediano impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima per niraparib è stato di 3 ore e di 1,5 ore per abiraterone.

In uno studio di biodisponibilità relativa, l'esposizione massima (C_{max}) e totale (AUC_{0-72h}) di abiraterone in pazienti mCRPC (n=67) trattati con Akeega compresse rivestite con film a basso dosaggio (2 x 50 mg/500 mg) è stata superiore rispettivamente del 33% e del 22% rispetto all'esposizione nei pazienti (n=67) che assumevano i componenti singoli (100 mg di niraparib capsula e 4 x 250 mg di abiraterone acetato compresse) (vedere paragrafo 4.2). La variabilità intersoggetto (CV %) nelle esposizioni è stata rispettivamente dell'80,4% e del 72,9%. L'esposizione a niraparib è risultata comparabile tra Akeega compresse rivestite con film a basso dosaggio e i singoli componenti.

Niraparib
La biodisponibilità assoluta di niraparib è di circa il 73%. Niraparib è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al tumore al seno (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Ciononostante, considerate l'elevata permeabilità e biodisponibilità, il rischio di interazioni clinicamente significative con medicinali che inibiscono questi trasportatori è improbabile.

Abiraterone acetato
Abiraterone acetato viene rapidamente convertito *in vivo* ad abiraterone (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione di abiraterone acetato con il cibo, rispetto alla somministrazione a digiuno, comporta un aumento fino a 10 volte (AUC) e fino a 17 volte (C_{max}) dell'esposizione sistemica media ad abiraterone, a seconda del contenuto di grassi del pasto. Data la normale variazione del contenuto e della composizione dei pasti, l'assunzione di abiraterone acetato durante i pasti può comportare esposizioni altamente variabili. Pertanto, abiraterone acetato non deve essere assunto con il cibo.

Distribuzione
Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione di niraparib e abiraterone è rispettivamente di 1 117 L e 25 774 L, valori indicativi di un'ampia distribuzione extravascolare.

Niraparib
Niraparib è moderatamente legato alle proteine nel plasma umano (83,0%), principalmente all'albumina sierica.

Abiraterone acetato
Il legame con le proteine plasmatiche di ^{14}C-abiraterone nel plasma umano è del 99,8%.

Biotrasformazione
Niraparib
Niraparib è metabolizzato soprattutto dalle carbossilesterasi (CE) che formano il principale metabolita inattivo, M1. Secondo uno studio sull'equilibrio di massa, M1 e M10 (i glucuronidi di M1 che si formano successivamente) sono i principali metaboliti circolanti. Il potenziale di inibizione del CYP3A4 a livello intestinale a concentrazioni rilevanti di niraparib non è stato stabilito. In base ai dati *in vitro*, niraparib è un debole induttore del CYP1A2 a concentrazioni elevate.

Abiraterone acetato
In seguito alla somministrazione orale di ^{14}C-abiraterone acetato in capsule, abiraterone acetato è idrolizzato dalle CE ad abiraterone, che poi subisce un metabolismo che include solfatazione, idrossilazione e ossidazione principalmente nel fegato. Abiraterone è un substrato del CYP3A4 e delle sulfotransferasi 2A1 (SULT2A1). La maggior parte della radioattività in circolo (circa il 92%) si trova sotto forma di metaboliti di abiraterone. Dei 15 metaboliti rilevabili, i due principali, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, rappresentano ciascuno circa il 43% della radioattività totale. Abiraterone è un inibitore degli enzimi epatici farmaco-metabolizzanti CYP2D6 e CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
Akeega
Il $t_{½}$ medio di niraparib e abiraterone, quando somministrati in associazione, è rispettivamente di circa 62 ore e 20 ore; sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione effettuata in soggetti con mCRPC, la CL/F apparente di niraparib e abiraterone è stata rispettivamente di 16,7 L/h, e 1 673 L/h.

Niraparib
Niraparib viene eliminato principalmente attraverso la via epatobiliare e quella renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di 300 mg di [^{14}C] -niraparib, in media l'86,2% della dose (intervallo compreso tra il 71% e il 91%) è stato recuperato nelle urine e nelle feci nell'arco di 21 giorni. Il recupero della radioattività è stato pari al 47,5% della dose nelle urine (fra il 33,4% per il 60,2%) e al 38,8% nelle feci (fra il 28,3% a 47,0%). In campioni compositi raccolti nell'arco di sei

giorni, il 40,0% della dose è stato recuperato nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti, mentre il 31,6% della dose è stato recuperato nelle feci, principalmente come niraparib immodificato. Il metabolita M1 è un substrato della proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (*Multidrug And Toxin Extrusion*, MATE) 1 e 2.

Abiraterone acetato
Dopo la somministrazione orale di ^{14}C-abiraterone acetato 1 000 mg, circa l'88% della dose radioattiva viene recuperato nelle feci e circa il 5% nelle urine. I principali composti presenti nelle feci sono abiraterone acetato immodificato e abiraterone (rispettivamente circa il 55% e il 22% della dose somministrata).

Effetti di niraparib o abiraterone sui trasportatori
Niraparib inibisce debolmente la P-gp con un IC50=161 µm. Niraparib è un inibitore di BCRP, trasportatore di cationi organici 1 (OCT1), MATE-1 e 2 con valori di IC50 rispettivamente di 5,8 µm, 34,4 µm, 0,18 µm e ≤ 0,14 µm. È stato dimostrato che i principali metaboliti di abiraterone, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, inibiscono il trasportatore dell'*uptake* epatico, il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1B1 (OATP1B1) e, come conseguenza, questo può aumentare le esposizioni al plasma dei medicinali eliminati da OATP1B1. Non sono disponibili dati clinici a conferma dell'interazione basata sul trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali
Compromissione epatica
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti da studi clinici in cui i pazienti con cancro della prostata hanno assunto niraparib in monoterapia o niraparib/AA in associazione, l'insufficienza epatica lieve (criteri NCI-ODWG, n=231) non ha alterato l'esposizione di niraparib.

In uno studio clinico su pazienti oncologici che utilizzava i criteri NCI-ODWG per classificare il grado di compromissione della funzionalità epatica, l'AUC_{inf} di niraparib in pazienti con compromissione epatica moderata (n=8) era pari a 1,56 (IC 90%: da 1,06 a 2,30) volte la AUC_{inf} di niraparib in pazienti con funzionalità epatica normale (n=9), dopo la somministrazione di una dose singola di 300 mg.

La farmacocinetica di abiraterone è stata esaminata in soggetti con preesistente compromissione epatica lieve (n=8) o moderata (n=8) (classe Child Pugh rispettivamente A e B) e in 8 soggetti di controllo sani. L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale di 1 000 mg è aumentata rispettivamente di circa 1,11 volte e di 3,6 volte in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata preesistente.

Un altro studio ha esaminato la farmacocinetica di abiraterone in soggetti con compromissione epatica severa (n=8) preesistente (classe Child-Pugh C) e in 8 soggetti di controllo sani, con una normale funzione epatica. L'AUC di abiraterone è aumentato di circa 7 volte e la frazione di farmaco libero è aumentata di 1,8 volte nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Non vi è esperienza clinica sull'uso di Akeega in pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti da studi clinici in cui i pazienti con cancro della prostata hanno assunto niraparib in monoterapia o niraparib/AA in associazione, la clearance di niraparib dei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-90 mL/min, n=337) e moderata (clearance della creatinina 30-60 mL/min, n=114) era leggermente inferiore rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (con un'esposizione fino al 13% più elevata nella compromissione renale lieve e 13-40% più elevata nella compromissione renale moderata).

La farmacocinetica di abiraterone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica (n=8) è stata confrontata con quella di soggetti nel braccio di controllo con una funzione renale normale (n=8). L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale di

1 000 mg non è incrementata in pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi. Non vi è esperienza clinica sull'uso di Akeega in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Peso, età e razza
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti da studi clinici in cui i pazienti con cancro della prostata hanno assunto niraparib o abiraterone acetato in monoterapia o in associazione:

- il peso corporeo non ha avuto un'influenza clinicamente significativa sull'esposizione di niraparib (fascia di peso corporeo: 43,3-165 kg) e abiraterone (fascia di peso corporeo: 56,0-135 kg)
- l'età non ha avuto alcun impatto significativo sulla farmacocinetica di niraparib (fascia di età: 45-90 anni) e abiraterone (fascia di età: 19-85 anni)
- non esistono dati sufficienti per concludere che la razza abbia avuto un impatto sulla farmacocinetica di niraparib e abiraterone.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di Akeega nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Akeega
Non sono stati condotti studi non-clinici con Akeega. I dati tossicologici non clinici sono basati sui risultati degli studi con niraparib e abiraterone acetato singolarmente.

Niraparib
In vitro, niraparib ha inibito il trasportatore della dopamina a livelli di concentrazione inferiori ai livelli di esposizione nell'uomo. Nei topi, dosi singole di niraparib hanno aumentato i livelli intracellulari di dopamina e dei metaboliti nella corteccia. Ridotta attività locomotoria è stata osservata in uno dei due studi a dose singola nei topi. La rilevanza clinica di questi risultati è non nota. Non sono stati osservati effetti sui parametri comportamentali e/o neurologici in studi di tossicità a dose ripetuta in ratti e cani a livelli stimati di esposizione a carico del SNC simili o inferiori ai livelli di esposizione terapeutica previsti.

Nei ratti e nei cani è stata osservata una riduzione della spermatogenesi a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione terapeutica e sono state in gran parte reversibili entro quattro settimane dalla cessazione della somministrazione.

Niraparib non è risultato mutageno in un test batterico della mutazione inversa (Ames), ma è apparso clastogenico in un test di aberrazione cromosomica nei mammiferi *in vitro* e in un test del micronucleo sul midollo osseo di ratto *in vivo*. Questa clastogenicità è coerente con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria di niraparib e indica la potenziale genotossicità negli esseri umani.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo con niraparib.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con niraparib.

Abiraterone acetato
Negli studi di tossicità animale, i livelli di testosterone circolante erano significativamente ridotti. Di conseguenza, sono stati osservati riduzione del peso degli organi e modifiche morfologiche e/o istopatologiche negli organi riproduttivi e della ghiandola surrenale, dell'ipofisi e delle ghiandole mammarie. Tutte le modifiche hanno mostrato reversibilità completa o parziale. I cambiamenti negli organi riproduttivi e negli organi sensibili agli androgeni sono coerenti con la farmacologia di abiraterone. Tutti i cambiamenti ormonali correlati al trattamento si sono risolti o hanno dimostrato di risolversi dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

In studi sulla fertilità in ratti di sesso maschile e femminile, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità, il che è stato completamente reversibile da quattro a 16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità sullo sviluppo nel ratto, abiraterone acetato ha influenzato la gravidanza, inclusa una riduzione del peso fetale e della sopravvivenza. Effetti sui genitali esterni sono stati osservati anche se abiraterone acetato non è risultato teratogeno.

In questi studi di tossicità sulla fertilità e sullo sviluppo condotti nel ratto, tutti gli effetti sono stati correlati all'attività farmacologica di abiraterone.

A parte i cambiamenti negli organi riproduttivi osservati in tutti gli studi di tossicologia negli animali, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno in uno studio a 6 mesi in topi transgenici (Tg.rasH2). In uno studio di carcinogenicità a 24 mesi nei ratti, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli. Questo risultato è considerato correlato all'azione farmacologica di abiraterone e specifico per i ratti. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti di sesso femminile.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)
Il principio attivo abiraterone presenta un rischio ambientale per l'ambiente acquatico, in particolare per i pesci (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Sodio lauril solfato

Film di rivestimento
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Sodio lauril solfato
Glicerolo mono caprilocaprato
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Sodio lauril solfato

Film di rivestimento
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Sodio lauril solfato
Glicerolo mono caprilocaprato
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione da 28 giorni contiene 56 compresse rivestite con film in due astucci di cartone, ognuno contenente 28 compresse rivestite con film in un blister in PVdC/PE/PVC con lamina di alluminio perforabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In base al relativo meccanismo d'azione, questo medicinale può causare un danno al feto in via di sviluppo. Pertanto, le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono maneggiare Akeega usando delle protezioni, per es. guanti (vedere paragrafo 4.6).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 aprile 2023
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

  I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

  Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA 50 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere Akeega almeno due ore dopo i pasti. Non assumere cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione di Akeega.
Ingerire le compresse intere. Non rompere, frantumare o masticare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono maneggiare Akeega con i guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1722/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 50 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

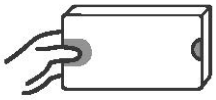
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

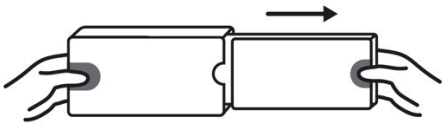
Assumere Akeega almeno due ore dopo i pasti. Non assumere cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione di Akeega.
Ingerire le compresse intere. Non rompere, frantumare o masticare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

(1) Tenere premuto



Tenere premuto

(2) Estrarre



Estrarre

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono maneggiare Akeega con i guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1722/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Akeega 50 mg/500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO 50 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

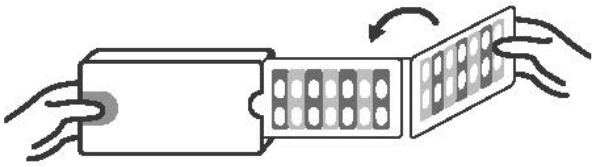
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

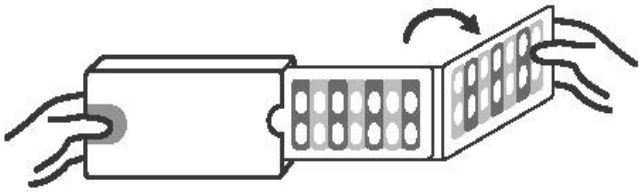
5. ALTRO

Ripiegare per chiudere



Ripiegare per chiudere

Sollevare per aprire



Sollevare per aprire

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 50 mg/500 mg (blister sigillato nell'astuccio interno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA 100 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere Akeega almeno due ore dopo i pasti. Non assumere cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione di Akeega.
Ingerire le compresse intere. Non rompere, frantumare o masticare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono maneggiare Akeega con i guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1722/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 100 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

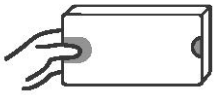
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

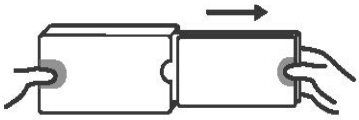
Assumere Akeega almeno due ore dopo i pasti. Non assumere cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione di Akeega.
Ingerire le compresse intere. Non rompere, frantumare o masticare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

(1) Tenere premuto



Tenere premuto

(2) Estrarre



Estrarre

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono maneggiare Akeega con i guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1722/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Akeega 100 mg/500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO 100 mg/500 mg (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

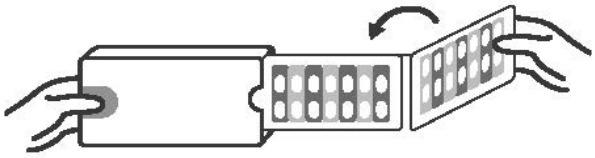
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

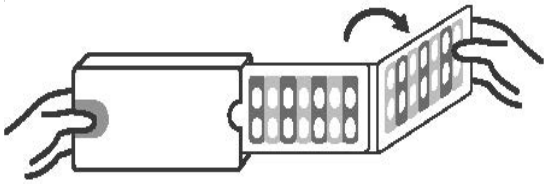
Lotto

5. ALTRO

Ripiegare per chiudere



Sollevare per aprire



INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 100 mg/500 mg (blister sigillato nell'astuccio interno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Akeega 50 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Akeega e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Akeega
3. Come prendere Akeega
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Akeega
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Akeega e a cosa serve

Akeega è un medicinale che contiene due principi attivi: niraparib e abiraterone acetato e agisce in due modi diversi.

Akeega si usa per trattare uomini adulti con cancro della prostata che presentano mutazioni di alcuni geni, e nei quali il cancro della prostata si è diffuso ad altre parti del corpo e non risponde più al trattamento medico o chirurgico di riduzione del testosterone (anche chiamato cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione).

Niraparib è un tipo di medicinale antitumorale chiamato inibitore di PARP. Gli inibitori di PARP bloccano un enzima chiamato poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi (PARP). PARP aiuta le cellule a riparare il DNA danneggiato. Quando il PARP è bloccato, le cellule tumorali non sono in grado di riparare il proprio DNA e muoiono. In questo modo gli inibitori contribuiscono a controllare il tumore.

Abiraterone arresta la produzione di testosterone da parte dell'organismo e ciò può rallentare la crescita del cancro della prostata.

Assieme a questo medicinale, il medico le prescriverà anche un altro medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Questo medicinale serve a ridurre la possibilità di avere una pressione del sangue elevata, una quantità eccessiva di acqua nell'organismo (ritenzione di liquidi) o ridotti livelli di una sostanza chimica, il potassio, nel sangue.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Akeega

Non prenda Akeega:
- se è allergico a niraparib o ad abiraterone acetato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è una donna in gravidanza o che può iniziare una gravidanza
- se ha un danno al fegato grave

- in associazione con il trattamento con Ra-223 (che è usato per trattare il cancro della prostata), perché potrebbe aumentare il rischio di fratture delle ossa o decesso.

Non prenda questo medicinale se rientra in una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale o mentre lo sta prendendo se presenta:
- basso numero di cellule del sangue. I segni e i sintomi da tenere sotto controllo includono stanchezza, febbre o infezione, e formazione di lividi o sanguinamento anomali. Akeega può anche ridurre il numero di cellule del sangue. Il medico la sottoporrà regolarmente a esami del sangue per tutta la durata del trattamento;
- pressione sanguigna alta o insufficienza cardiaca o bassi livelli di potassio nel sangue (un basso livello di potassio nel sangue può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco), altri problemi di cuore o ai vasi sanguigni (in passato), battito cardiaco irregolare o accelerato, respiro affannoso, rapido aumento di peso o gonfiore a piedi, caviglie o gambe. Il medico misurerà regolarmente la pressione sanguigna per tutta la durata del trattamento;
- mal di testa, alterazioni della vista, confusione o convulsioni. Questi possono essere i segni di un raro effetto indesiderato neurologico chiamato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile che è stato associato all'uso di niraparib, un principio attivo di Akeega;
- febbre alta, stanchezza e altri segni e sintomi di un'infezione grave;
- coaguli di sangue nei polmoni o nelle gambe (attualmente o in passato);
- problemi al fegato;
- alti o bassi livelli di zuccheri nel sangue;
- debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Se sviluppa un numero anomalo di cellule del sangue per un lungo periodo di tempo durante l'assunzione di Akeega, questo potrebbe essere un segno di problemi più gravi che riguardano il midollo osseo, come la sindrome mielodisplastica, o la leucemia mieloide acuta. Il medico potrebbe richiedere un esame del midollo osseo per verificare la presenza di tali problemi.

Prima di assumere Akeega, si rivolga al medico o al farmacista anche riguardo a:
- l'effetto che Akeega potrebbe avere sulle ossa
- l'assunzione di prednisone o prednisolone (un altro medicinale che deve assumere con Akeega).

Se ha dubbi sul fatto che uno qualsiasi dei punti sopra elencati la possa riguardare, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Monitoraggio del sangue
Akeega può avere effetti sul fegato, sebbene potrebbe non presentare sintomi di problemi al fegato. Quando prende questo medicinale, il medico la sottoporrà periodicamente a esami del sangue per constatare eventuali effetti sul fegato.

Bambini e adolescenti
Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Se Akeega viene accidentalmente ingerito da un bambino o da un adolescente, è necessario accompagnarli in ospedale immediatamente e portare con sé questo foglio illustrativo per mostrarlo al medico del pronto soccorso.

Altri medicinali e Akeega
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Akeega può influenzare il modo in cui agiscono alcuni altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Akeega.

Il trattamento con farmaci che arrestano la produzione di testosterone nell'organismo può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco. Informi il medico se sta assumendo medicinali:
- per trattare alterazioni del ritmo cardiaco (ad esempio, chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo)
- noti per aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco (ad esempio, metadone), usato per alleviare il dolore e per il trattamento della tossicodipendenza; moxifloxacina, un antibiotico; antipsicotici, usati per gravi malattie mentali.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati.

Akeega con cibo
- Questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 3 "Assunzione di Akeega"), perché può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento al seno
L'uso di Akeega non è indicato nelle donne.
- Questo medicinale può causare danni al feto se assunto da donne in gravidanza.
- Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono indossare guanti quando maneggiano Akeega.

Metodi contraccettivi per gli uomini che usano Akeega
- Se ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, deve utilizzare un preservativo e una misura contraccettiva efficace. Usi metodi contraccettivi durante il trattamento e nei 4 mesi successivi al termine del trattamento. Si rivolga al medico per qualsiasi domanda sui metodi contraccettivi.
- Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, usi un preservativo per proteggere il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
L'assunzione di Akeega può provocare debolezza, assenza di concentrazione, stanchezza o vertigini. Ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Akeega contiene lattosio e sodio
- Akeega contiene lattosio. Se il medico l'ha informata che ha una intolleranza verso alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Akeega

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere
La dose raccomandata è di 200 mg/1 000 mg una volta al giorno.

Assunzione di Akeega
- Prenda questo medicinale per bocca.
- **Non prenda Akeega con il cibo**.
- Prenda le compresse di Akeega come dose singola, una volta al giorno, a stomaco vuoto **almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto** (vedere paragrafo 2 "Akeega con il cibo").

- Ingerisca le compresse intere, con dell'acqua. Non spezzi, non frantumi e non mastichi le compresse. Ciò garantirà che il medicinale funzioni nel miglior modo possibile.
- Akeega viene preso assieme a un medicinale chiamato prednisone o prednisolone.
  - Prenda prednisone o prednisolone seguendo esattamente le istruzioni del medico.
  - Deve prendere prednisone o prednisolone ogni giorno mentre assume Akeega.
  - È possibile che occorra modificare la quantità di prednisone o di prednisolone in caso di emergenza medica. Il medico la informerà se ha bisogno di modificare la quantità di prednisone o di prednisolone che assume. Non smetta di prendere prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Il medico può anche prescriverle altri medicinali mentre assume Akeega.

Se prende più Akeega di quanto deve
Se prende più compresse di quante deve, contatti il medico. Potrebbe avere un rischio più elevato di effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Akeega
Se dimentica di prendere Akeega o prednisone o prednisolone, prenda la solita dose non appena se ne ricorda lo stesso giorno.

Se dimentica di prendere Akeega o prednisone o prednisolone per più di un giorno, si rivolga al medico immediatamente.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Akeega
Non smetta di prendere Akeega o prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Interrompa l'assunzione di Akeega e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- lividi o sanguinamento che durano più del solito dopo un trauma: possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia)
- respiro affannoso, sensazione di stanchezza profonda, pallore o battito del cuore accelerato: possono essere segni di un basso numero di globuli rossi (anemia)
- febbre o infezione: un basso numero di globuli bianchi (neutropenia) può aumentare il rischio di infezione. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse, dolore o sensazione di bruciore quando si urina. Alcune infezioni possono essere gravi e portare alla morte
- debolezza muscolare, spasmi muscolari o sensazione di battito del cuore martellante (palpitazioni): possono essere segni di bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)
- aumento dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue.

Non nota (frequenza non definita) – non riportati con l'uso di Akeega ma segnalati con l'uso di niraparib o abiraterone acetato (componenti di Akeega)

- reazione allergica (inclusa una reazione allergica grave che può essere pericolosa per la vita); i segni includono: eruzione cutanea pruriginosa (orticaria) e gonfiore, talora del viso o della bocca (angioedema), che causa difficoltà nella respirazione e collasso o perdita di conoscenza
- improvviso aumento della pressione sanguigna: può costituire un'emergenza medica che può comportare un danno a un organo o essere pericolosa per la vita.

Altri effetti indesiderati
Se manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Questi possono includere:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione delle vie urinarie
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia), rilevato agli esami del sangue
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (linfopenia), rilevati agli esami del sangue
- pressione del sangue alta
- appetito ridotto
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- capogiro
- respiro affannoso
- mal di stomaco
- stipsi
- nausea
- vomito
- dolore alla schiena
- dolore alle articolazioni
- sensazione di estrema stanchezza
- sensazione di debolezza
- alto livello di zuccheri nel sangue
- perdita di peso
- gonfiore di mani, caviglie o piedi
- livelli aumentati di creatinina nel sangue

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- polmonite
- bronchite
- infezione di naso e gola (nasofaringite)
- livelli aumentati di un tipo di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia)
- depressione
- ansia
- mal di testa
- battito del cuore accelerato
- battito del cuore accelerato o discontinuo (palpitazioni)
- battito del cuore irregolare (fibrillazione atriale)
- insufficienza cardiaca che causa respiro affannoso e gonfiore alle gambe
- infarto
- fastidio al torace, spesso avvertito dopo attività fisica
- tosse
- coagulo di sangue nei polmoni, che causa dolore al torace e respiro affannoso
- infiammazione dei polmoni
- indigestione
- diarrea
- gonfiore addominale
- afte in bocca

- bocca secca
- insufficienza epatica
- eruzione cutanea
- dolori muscolari
- sangue nelle urine
- livelli aumentati di aspartato aminotransferasi nel sangue
- livelli aumentati di alanina aminotransferasi nel sangue
- fratture ossee

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- infezione grave (sepsi) che si diffonde dalle vie urinarie a tutto il corpo
- infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- sensazione di confusione
- alterazione del senso del gusto
- anomalie dell'ECG (elettrocardiogramma), che possono essere segno di problemi al cuore
- sangue dal naso
- infiammazione delle mucose protettive delle cavità corporee, come naso, bocca o sistema digerente
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare
- livelli aumentati di gamma-glutamil transferasi nel sangue

Non nota (frequenza non definita) – non riportati con l'uso di Akeega ma segnalati con l'uso di niraparib o abiraterone acetato (componenti di Akeega)
- bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia)
- condizione neurologica con sintomi che includono crisi convulsive, mal di testa, confusione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES), che costituisce un'emergenza medica che può comportare un danno a un organo o essere pericolosa per la vita
- problemi alle ghiandole surrenali (legati a problemi di sali e acqua) che producono una quantità ridotta di ormone, causando problemi come debolezza, stanchezza, appetito ridotto, nausea, disidratazione e alterazioni cutanee
- difficoltà di pensiero, nel ricordare informazioni o nel risolvere problemi (deficit cognitivo)
- infiammazione polmonare provocata da una reazione allergica (alveolite allergica)
- reazione allergica
- malattia muscolare (miopatia), che può causare debolezza, rigidità o spasmi muscolari
- rottura del tessuto muscolare (rabdomiolisi), che può causare crampi o dolori muscolari, stanchezza e urine scure

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Akeega

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione (lamina del blister, astuccio interno, astuccio esterno e scatola) dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Akeega

- I principi attivi sono niraparib e abiraterone acetato. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: silice colloidale anidra, crospovidone, ipromellosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, sodio lauril solfato. Il film di rivestimento contiene: ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro giallo (E172), sodio lauril solfato, glicerolo mono caprilocaprato, alcool polivinilico, talco e biossido di titanio (E171) (vedere paragrafo 2, Akeega contiene lattosio e sodio).

Descrizione dell'aspetto di Akeega e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Akeega sono di colore da arancione giallastro a marrone giallastro, ovali, con impresso "N 50 A" su un lato e lisce sull'altro lato.

Ogni confezione da 28 giorni contiene 56 compresse rivestite con film in due astucci di cartone, ognuno dei quali contiene 28 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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

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

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

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

Regno Unito (Irlanda del Nord)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Akeega 100 mg/500 mg compresse rivestite con film
niraparib/abiraterone acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Akeega e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Akeega
3. Come prendere Akeega
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Akeega
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Akeega e a cosa serve

Akeega è un medicinale che contiene due principi attivi: niraparib e abiraterone acetato, e agisce in due modi diversi.

Akeega si usa per trattare uomini adulti con cancro della prostata che presentano mutazioni di alcuni geni, e nei quali il cancro della prostata si è diffuso ad altre parti del corpo e non risponde più al trattamento medico o chirurgico di riduzione del testosterone (anche chiamato cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione).

Niraparib è un tipo di medicinale antitumorale chiamato inibitore di PARP. Gli inibitori di PARP bloccano un enzima chiamato poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi (PARP). PARP aiuta le cellule a riparare il DNA danneggiato. Quando il PARP è bloccato, le cellule tumorali non sono in grado di riparare il proprio DNA e muoiono. In questo modo gli inibitori contribuiscono a controllare il tumore.

Abiraterone arresta la produzione di testosterone da parte dell'organismo e ciò può rallentare la crescita del cancro della prostata.

Assieme a questo medicinale, il medico le prescriverà anche un altro medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Questo medicinale serve a ridurre la possibilità di avere una pressione del sangue elevata, una quantità eccessiva di acqua nell'organismo (ritenzione di liquidi) o ridotti livelli di una sostanza chimica, il potassio, nel sangue.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Akeega

Non prenda Akeega:
- se è allergico a niraparib o ad abiraterone acetato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è una donna in gravidanza o che può iniziare una gravidanza
- se ha un danno al fegato grave

- in associazione con il trattamento con Ra-223 (che è usato per trattare il cancro della prostata), perché potrebbe aumentare il rischio di fratture delle ossa o decesso.

Non prenda questo medicinale se rientra in una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale o mentre lo sta prendendo se presenta:
- basso numero di cellule del sangue. I segni e i sintomi da tenere sotto controllo includono stanchezza, febbre o infezione, e formazione di lividi o sanguinamento anomali. Akeega può anche ridurre il numero di cellule del sangue. Il medico la sottoporrà regolarmente a esami del sangue per tutta la durata del trattamento;
- pressione sanguigna alta o insufficienza cardiaca o bassi livelli di potassio nel sangue (un basso livello di potassio nel sangue può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco), altri problemi di cuore o ai vasi sanguigni (in passato), battito cardiaco irregolare o accelerato, respiro affannoso, rapido aumento di peso o gonfiore a piedi, caviglie, o gambe. Il medico misurerà regolarmente la pressione sanguigna per tutta la durata del trattamento;
- mal di testa, alterazioni della vista, confusione o convulsioni. Questi possono essere i segni di un raro effetto indesiderato neurologico chiamato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile che è stato associato all'uso di niraparib, un principio attivo di Akeega;
- febbre alta, stanchezza e altri segni e sintomi di un'infezione grave;
- coaguli di sangue nei polmoni o nelle gambe (attualmente o in passato);
- problemi al fegato;
- alti o bassi livelli di zuccheri nel sangue;
- debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Se sviluppa un numero anomalo di cellule del sangue per un lungo periodo di tempo durante l'assunzione di Akeega, questo potrebbe essere un segno di problemi più gravi che riguardano il midollo osseo, come la sindrome mielodisplastica, o la leucemia mieloide acuta. Il medico potrebbe richiedere un esame del midollo osseo per verificare la presenza di tali problemi.

Prima di assumere Akeega, si rivolga al medico o al farmacista anche riguardo a:
- l'effetto che Akeega potrebbe avere sulle ossa
- l'assunzione di prednisone o prednisolone (un altro medicinale che deve assumere con Akeega).

Se ha dubbi sul fatto che uno qualsiasi dei punti sopra elencati la possa riguardare, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Monitoraggio del sangue
Akeega può avere effetti sul fegato, sebbene potrebbe non presentare sintomi di problemi al fegato. Quando prende questo medicinale, il medico la sottoporrà periodicamente a esami del sangue per constatare eventuali effetti sul fegato.

Bambini e adolescenti
Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Se Akeega viene accidentalmente ingerito da un bambino o da un adolescente, è necessario accompagnarli in ospedale immediatamente e portare con sé questo foglio illustrativo per mostrarlo al medico del pronto soccorso.

Altri medicinali e Akeega
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Akeega può influenzare il modo in cui agiscono alcuni altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Akeega.

Il trattamento con farmaci che arrestano la produzione di testosterone nell'organismo può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco. Informi il medico se sta assumendo medicinali:
- per trattare alterazioni del ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo)
- noti per aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco (ad esempio, metadone), usato per alleviare il dolore e per il trattamento della tossicodipendenza; moxifloxacina, un antibiotico; antipsicotici, usati per gravi malattie mentali.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati.

Akeega con cibo
- Questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 3 "Assunzione di Akeega"), perché può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento al seno
L'uso di Akeega non è indicato nelle donne.
- Questo medicinale può causare danni al feto se assunto da donne in gravidanza.
- Le donne in gravidanza o che possono iniziare una gravidanza devono indossare guanti quando maneggiano Akeega.

Metodi contraccettivi per gli uomini che usano Akeega
- Se ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, deve utilizzare un preservativo e una misura contraccettiva efficace. Usi metodi contraccettivi durante il trattamento e nei 4 mesi successivi al termine del trattamento. Si rivolga al medico per qualsiasi domanda sui metodi contraccettivi.
- Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, usi un preservativo per proteggere il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
L'assunzione di Akeega può provocare debolezza, assenza di concentrazione, stanchezza o vertigini. Ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Akeega contiene lattosio e sodio
- Akeega contiene lattosio. Se il medico l'ha informata che ha una intolleranza verso alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Akeega

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere
La dose raccomandata è di 200 mg/1 000 mg una volta al giorno.

Assunzione di Akeega
- Prenda questo medicinale per bocca.
- **Non prenda Akeega con il cibo**.
- Prenda le compresse di Akeega come dose singola, una volta al giorno, a stomaco vuoto **almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto** (vedere paragrafo 2 "Akeega con il cibo").

- Ingerisca le compresse intere, con dell'acqua. Non spezzi, non frantumi e non mastichi le compresse. Ciò garantirà che il medicinale funzioni nel miglior modo possibile.
- Akeega viene preso assieme a un medicinale chiamato prednisone o prednisolone.
  - Prenda prednisone o prednisolone seguendo esattamente le istruzioni del medico.
  - Deve prendere prednisone o prednisolone ogni giorno mentre assume Akeega.
  - È possibile che occorra modificare la quantità di prednisone o di prednisolone in caso di emergenza medica. Il medico la informerà se ha bisogno di modificare la quantità di prednisone o di prednisolone che assume. Non smetta di prendere prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Il medico può anche prescriverle altri medicinali mentre assume Akeega.

Se prende più Akeega di quanto deve
Se prende più compresse di quante deve, contatti il medico. Potrebbe avere un rischio più elevato di effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Akeega
Se dimentica di prendere Akeega o prednisone o prednisolone, prenda la solita dose non appena se ne ricorda lo stesso giorno.
Se dimentica di prendere Akeega o prednisone o prednisolone per più di un giorno, si rivolga al medico immediatamente.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Akeega
Non smetta di prendere Akeega o prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Interrompa l'assunzione di Akeega e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- lividi o sanguinamento che durano più del solito dopo un trauma: possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia)
- respiro affannoso, sensazione di stanchezza profonda, pallore o battito del cuore accelerato: possono essere segni di un basso numero di globuli rossi (anemia)
- febbre o infezione: un basso numero di globuli bianchi (neutropenia) può aumentare il rischio di infezione. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse, dolore o sensazione di bruciore quando si urina. Alcune infezioni possono essere gravi e portare alla morte
- debolezza muscolare, spasmi muscolari o sensazione di battito del cuore martellante (palpitazioni): possono essere segni di bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)
- aumento dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue.

Non nota (frequenza non definita) – non riportati con l'uso di Akeega, ma segnalati con l'uso di niraparib o abiraterone acetato (componenti di Akeega)

- reazione allergica (inclusa una reazione allergica grave che può essere pericolosa per la vita); i segni includono: eruzione cutanea pruriginosa (orticaria) e gonfiore, talora del viso o della bocca (angioedema), che causa difficoltà nella respirazione e collasso o perdita di conoscenza
- improvviso aumento della pressione sanguigna: può costituire un'emergenza medica che può comportare un danno a un organo o essere pericolosa per la vita.

Altri effetti indesiderati
Se manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Questi possono includere:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione delle vie urinarie
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia), rilevato agli esami del sangue
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (linfopenia), rilevati agli esami del sangue
- pressione sanguigna alta
- appetito ridotto
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- capogiro
- respiro affannoso
- mal di stomaco
- stipsi
- nausea
- vomito
- dolore alla schiena
- dolore alle articolazioni
- sensazione di estrema stanchezza
- sensazione di debolezza
- alti livelli di zuccheri nel sangue
- perdita di peso
- gonfiore di mani, caviglie o piedi
- livelli aumentati di creatinina nel sangue

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- polmonite
- bronchite
- infezione di naso e gola (nasofaringite)
- livelli aumentati di un tipo di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia)
- depressione
- ansia
- mal di testa
- battito del cuore accelerato
- battito del cuore accelerato o discontinuo (palpitazioni)
- battito del cuore irregolare (fibrillazione atriale)
- insufficienza cardiaca che causa respiro affannoso e gonfiore alle gambe
- infarto
- disagio al torace, spesso avvertito dopo attività fisica
- tosse
- coagulo di sangue nei polmoni, che causa dolore al torace e respiro affannoso
- infiammazione dei polmoni
- indigestione
- diarrea
- gonfiore addominale
- afte in bocca

- bocca secca
- insufficienza epatica
- eruzione cutanea
- dolori muscolari
- sangue nelle urine
- livelli aumentati di aspartato aminotransferasi nel sangue
- livelli aumentati di alanina aminotransferasi nel sangue
- fratture ossee

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- infezione grave (sepsi) che si diffonde dalle vie urinarie a tutto il corpo
- infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- sensazione di confusione
- alterazione del senso del gusto
- anomalie dell'ECG (elettrocardiogramma), che possono essere segno di problemi al cuore
- sangue dal naso
- infiammazione delle mucose protettive delle cavità corporee, come naso, bocca o sistema digerente
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare
- livelli aumentati di gamma-glutamil transferasi nel sangue

Non nota (frequenza non definita) – non riportati con l'uso di Akeega ma segnalati con l'uso di niraparib o abiraterone acetato (componenti di Akeega)
- bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia)
- condizione neurologica con sintomi che includono crisi convulsive, mal di testa, confusione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES), che costituisce un'emergenza medica che può comportare un danno a un organo o essere pericolosa per la vita
- problemi alle ghiandole surrenali (legati a problemi di sali e acqua) che producono una quantità ridotta di ormone causando problemi come debolezza, stanchezza, appetito ridotto, nausea, disidratazione e alterazioni cutanee
- difficoltà di pensiero, nel ricordare informazioni o nel risolvere problemi (compromissione cognitiva)
- infiammazione polmonare provocata da una reazione allergica (alveolite allergica)
- reazione allergica
- malattia muscolare (miopatia), che può causare debolezza, rigidità o spasmi muscolari
- rottura del tessuto muscolare (rabdomiolisi), che può causare crampi o dolori muscolari, stanchezza e urine scure

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Akeega

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione (lamina del blister, astuccio interno, astuccio esterno e scatola) dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Akeega

- I principi attivi sono niraparib e abiraterone acetato. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di niraparib e 500 mg di abiraterone acetato.
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: silice colloidale anidra, crospovidone, ipromellosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, sodio lauril solfato. Il film di rivestimento contiene: ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro giallo (E172), sodio lauril solfato, glicerolo mono caprilocaprato, alcool polivinilico, talco e biossido di titanio (E171) (vedere paragrafo 2, Akeega contiene lattosio e sodio)

Descrizione dell'aspetto di Akeega e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Akeega sono di colore arancione, ovali, con inciso "N100 A" su un lato e lisce sull'altro lato.

Ogni confezione da 28 giorni contiene 56 compresse rivestite con film in due astucci di cartone, ognuno dei quali contiene 28 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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

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

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

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

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
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

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

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

Regno Unito (Irlanda del Nord)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.