

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye la información necesaria para utilizar AKEEGA en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de AKEEGA.

AKEEGA® (niraparib y abiraterone acetate) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2023

-----INDICACIONES Y MODO DE USO-----

AKEEGA es una combinación de niraparib, un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y abiraterone acetate, un inhibidor de CYP17 indicado con prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de *BRCA* (*BRCAm*) perjudicial o presuntamente perjudicial. Seleccione pacientes para la terapia según una prueba aprobada por la FDA para AKEEGA. (1, 2.1)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

La dosis recomendada de AKEEGA es de 200 mg de niraparib/1,000 mg de abiraterone acetate por vía oral una vez al día en combinación con 10 mg de prednisona al día hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. (2.2)

Los pacientes que reciben AKEEGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. (2.2)

Tome AKEEGA con el estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento dos horas antes y una hora después de tomar AKEEGA. (2.2)

En caso de reacciones adversas, considere la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión de la dosis. (2.3)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos:

- 50 mg de niraparib/500 mg de abiraterone acetate (3)
- 100 mg de niraparib/500 mg de abiraterone acetate (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda (MDS/AML): Se ha observado MDS/AML, incluidos casos con desenlace fatal, en pacientes tratados con niraparib, un componente de AKEEGA. Monitoree a los pacientes para detectar toxicidad hematológica y suspenda si se confirma MDS/AML. (5.1)
- Mielosupresión: Analice los recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes, mensualmente durante el resto del primer año, luego cada dos meses y según esté clínicamente indicado. (2.3, 5.2)
- Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares: Monitoree a los pacientes en busca de signos de hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos al menos una vez a la semana durante los primeros dos meses, luego una vez al mes. Supervise de cerca a los pacientes cuyas enfermedades subyacentes podrían ser comprometidas por aumentos en la presión arterial, hipocalemia o retención de líquidos. Controle la hipertensión y corrija la hipocalemia antes y durante el tratamiento con AKEEGA. (5.3)

AKEEGA® (niraparib y abiraterone acetate) comprimidos

- Hepatotoxicidad: Puede ser grave y mortal. Monitoree la función hepática y modifique, interrumpa o suspenda el tratamiento como se recomienda. (2.3, 5.4)
- Insuficiencia corticosuprarrenal: Monitoree la aparición de signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes. (5.5)
- Hipoglucemia: Se han reportado casos de hipoglucemia grave cuando se administró abiraterone acetate, un componente de AKEEGA, a pacientes que reciben medicamentos que contienen tiazolidinedionas (incluida pioglitazona) o repaglinida. Controle el nivel de glucosa en la sangre en pacientes con diabetes y evalúe si es necesario modificar la dosis del agente antidiabético. (5.6)
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223: No se recomienda el uso de AKEEGA más prednisona en combinación con dicloruro de radio Ra 223. (5.7)
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): Se ha observado PRES en pacientes tratados con niraparib, un componente de AKEEGA. Suspenda AKEEGA si se confirma el PRES. (5.8)
- Toxicidad embriofetal: AKEEGA puede causar daño al feto. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos. (5.9, 8.1, 8.3).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$), incluidas anomalías de laboratorio, son disminución de hemoglobina, disminución de linfocitos, disminución de glóbulos blancos, dolor musculoesquelético, fatiga, disminución de plaquetas, aumento de fosfatasa alcalina, estreñimiento, hipertensión, náuseas, disminución de neutrófilos, aumento de creatinina, aumento de potasio, disminución de potasio, aumento de AST, aumento de ALT, edema, disnea, disminución del apetito, vómitos, mareos, COVID-19, dolor de cabeza, dolor abdominal, hemorragia, infección del tracto urinario, tos, insomnio, aumento de bilirrubina, disminución de peso, arritmia, caída y pirexia. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inductores potentes de CYP3A4: Evite la administración conjunta. (7.1)
- Sustratos de CYP2D6: Evite la administración conjunta de AKEEGA con sustratos de CYP2D6 para los que cambios mínimos en la concentración pueden provocar toxicidades graves. Si no es posible usar tratamientos alternativos, considere una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante. (7.2)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Insuficiencia hepática moderada o grave: evite su uso. (8.6)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 8/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificación de dosis por reacciones adversas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda
- 5.2 Mielosupresión
- 5.3 Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Insuficiencia corticosuprarrenal
- 5.6 Hipoglucemia
- 5.7 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223
- 5.8 Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- 5.9 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre AKEEGA
- 7.2 Efecto de AKEEGA sobre otros medicamentos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de BRCA

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

AKEEGA con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de BRCA (BRCAm) perjudicial o presuntamente perjudicial. Seleccione pacientes para la terapia según una prueba aprobada por la FDA para AKEEGA [consulte Posología y forma de administración (2.1)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccione pacientes para el tratamiento de mCRPC con AKEEGA en función de la presencia de una alteración del gen BRCA [consulte Estudios Clínicos (14)].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de AKEEGA es de 200 mg de niraparib/1,000 mg de abiraterone acetate por vía oral una vez al día en combinación con 10 mg de prednisona al día hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los pacientes que reciben AKEEGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. Tome AKEEGA con el estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento dos horas antes y una hora después de tomar AKEEGA. Trague los comprimidos enteros con agua. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.

Si un paciente omite una dosis, indíquele que tome la dosis lo antes posible el mismo día y que reanude su siguiente dosis en el horario normal al día siguiente.

2.3 Modificación de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de AKEEGA se proporcionan en la Tabla 1.

El tratamiento con AKEEGA no debe reiniciarse hasta que la toxicidad se haya resuelto al Grado 1 o al valor inicial. Si la toxicidad se atribuye a un componente de AKEEGA, se puede continuar con el otro componente de AKEEGA como agente único en la dosis actual hasta que la reacción adversa se resuelva y se pueda reanudar AKEEGA (consulte la Tabla 1).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

Tabla 1: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Mielosupresión [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]	Hemoglobina <8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA y controle los recuentos sanguíneos semanalmente. Cuando la hemoglobina vuelva a ≥ 9 g/dL, reanude el tratamiento a una dosis reducida de AKEEGA 100 mg/1,000 mg una vez al día y controle los recuentos sanguíneos semanalmente durante 28 días y según esté clínicamente indicado. Suspenda permanentemente AKEEGA si la hemoglobina no ha vuelto a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis o si el paciente ya se ha sometido a una reducción de la dosis a 100 mg/1,000 mg una vez al día.^a
	Recuento de plaquetas <100,000/mcL	<p>Primera ocurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA durante un máximo de 28 días y controle los recuentos sanguíneos semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a ser de $\geq 100,000$/mcL. Reanude AKEEGA a la misma dosis o a la dosis reducida de 100 mg/1,000 mg una vez al día. Si el recuento de plaquetas es de <75,000/mcL, reanude con la dosis reducida de AKEEGA 100 mg/1,000 mg una vez al día. <p>Segunda ocurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA durante un máximo de 28 días y controle los recuentos sanguíneos semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a ser de $\geq 100,000$/mcL. Reanude a la dosis reducida de AKEEGA 100 mg/1,000 mg una vez al día. Suspenda permanentemente AKEEGA si el recuento de plaquetas no ha vuelto a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis o si el paciente ya se ha sometido a una reducción de la dosis a 100 mg/1,000 mg una vez al día.^a

Tabla 1: Modificaciones de dosis por reacciones adversas (continuación)

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
	Neutrófilo <1,000/mcL	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA y controle los recuentos sanguíneos semanalmente. Cuando el recuento de neutrófilos vuelva a $\geq 1,500/\text{mcL}$, reanude el tratamiento a una dosis reducida de AKEEGA 100 mg/1,000 mg una vez al día y controle los recuentos sanguíneos semanalmente durante 28 días y según esté clínicamente indicado. Suspenda permanentemente AKEEGA si los neutrófilos no han vuelto a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis o si el paciente ya se ha sometido a una reducción de la dosis a 100 mg/1,000 mg una vez al día.^a
	Reacción adversa hematológica que requiere transfusión	<ul style="list-style-type: none"> Considere la transfusión de plaquetas en pacientes con recuento de plaquetas de $\leq 10,000/\text{mcL}$. Si existen otros factores de riesgo como la administración conjunta de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, considere la interrupción de estos medicamentos o la transfusión con un recuento de plaquetas más alto. Reanude a la dosis reducida de AKEEGA 100 mg/1,000 mg una vez al día.
Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]	ALT o AST mayor que $5 \times \text{ULN}$ o bilirrubina total mayor que $3 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA y monitoree de cerca la función hepática. Suspenda la administración de AKEEGA de manera permanente si: ALT o AST ≥ 20 veces el ULN O, ALT $> 3 \times \text{ULN}$ y bilirrubina total $> 2 \times \text{ULN}$ en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente O, La hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 100 mg/500 mg. Cuando AST y ALT se resuelven a menos $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ y bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, se puede reanudar AKEEGA con la dosis reducida de 100 mg/500 mg una vez al día. Cuando se reanude, controle las transaminasas séricas cada dos semanas durante tres meses, posteriormente mensualmente y según esté clínicamente indicado.

Tabla 1: Modificaciones de dosis por reacciones adversas (continuación)

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Otras reacciones adversas no hematológicas que persisten a pesar del tratamiento médico [consulte Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 o 4 ^b	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda AKEEGA hasta la resolución de la reacción adversa o por un máximo de 28 días. Si se resuelve en 28 días o menos, se puede reanudar AKEEGA a la dosis reducida. Suspenda permanentemente AKEEGA si las reacciones adversas no se han resuelto después de 28 días o si las reacciones adversas de Grado 3 o 4 reaparecen después de la reducción de la dosis.

^a Si hay síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda (MDS/AML) confirmado, suspenda AKEEGA [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

^b Suspenda AKEEGA en pacientes que desarrollen crisis hipertensiva u otras reacciones adversas cardiovasculares graves [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos

- 50 mg de niraparib/500 mg de abiraterone acetate: Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color naranja amarillento a marrón amarillento, grabados con "N 50 A" en una cara y lisos en la otra cara.
- 100 mg de niraparib/500 mg de abiraterone acetate: Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color naranja, grabados con "N 100 A" en una cara y lisos en la otra cara.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

AKEEGA puede causar síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML).

Se ha observado MDS/AML, incluidos casos con desenlace fatal, en pacientes tratados con niraparib, un componente de AKEEGA.

Todos los pacientes tratados con niraparib que desarrollaron MDS secundario/AML relacionada con el tratamiento contra el cáncer habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino u otros agentes que dañan el ADN, incluida la radioterapia.

Para casos sospechosos de MDS/AML o toxicidades hematológicas prolongadas, remita al paciente a un hematólogo para una evaluación adicional. Suspenda AKEEGA si se confirma MDS/AML.

5.2 Mielosupresión

AKEEGA puede causar mielosupresión (anemia, trombocitopenia o neutropenia).

En la cohorte 1 de MAGNITUDE, se notificaron anemia, trombocitopenia y neutropenia de Grado 3-4, respectivamente, en el 28 %, 8 % y 7 % de los pacientes que reciben AKEEGA. En general, el 27 % de los pacientes requirió una transfusión de glóbulos rojos, incluido el 11 % que requirió transfusiones múltiples. La interrupción del tratamiento debido a anemia se produjo en el 3 % de pacientes.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes del tratamiento con AKEEGA, cada dos semanas durante los dos meses siguientes, mensualmente durante el resto del primer año, luego cada dos meses y según esté clínicamente indicado. No inicie AKEEGA hasta que los pacientes se hayan recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica causada por el tratamiento anterior. Si las toxicidades hematológicas no se resuelven dentro de los 28 días posteriores a la interrupción, suspenda AKEEGA y remita al paciente a un hematólogo para investigaciones adicionales, incluidos análisis de médula ósea y muestras de sangre para citogenética [consulte Posología y forma de administración (2.3)].

5.3 Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares

AKEEGA puede causar hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides que resultan de la inhibición de la CYP17 [consulte Farmacología clínica (12.1)]. En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipocalemia mientras toman abiraterone acetate, un componente de AKEEGA. También se han notificado hipertensión y crisis hipertensivas en pacientes tratados con niraparib, un componente de AKEEGA.

En la cohorte 1 de MAGNITUDE, que utilizó 10 mg de prednisona al día en combinación con AKEEGA, se detectó hipocalemia de Grado 3-4 en el 2.7 % de los pacientes del grupo de AKEEGA y se observó hipertensión de Grado 3-4 en el 14 % de los pacientes del grupo de AKEEGA.

No se ha establecido la seguridad de AKEEGA en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la New York Heart Association (NYHA) porque estos pacientes fueron excluidos de MAGNITUDE.

Monitoree a los pacientes en busca de signos de hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos al menos una vez a la semana durante los primeros dos meses, luego una vez al mes. Supervise de cerca a los pacientes cuyas enfermedades subyacentes podrían ser comprometidas por aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos, como aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiovascular o arritmia ventricular. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes y durante el tratamiento con AKEEGA.

Suspenda AKEEGA en pacientes que desarrollen crisis hipertensiva u otras reacciones adversas cardiovasculares graves.

5.4 Hepatotoxicidad

AKEEGA puede causar hepatotoxicidad.

En ensayos clínicos se han reportado casos de hepatotoxicidad en pacientes que reciben abiraterone acetate, un componente de AKEEGA. En la experiencia posterior a la comercialización, se observó toxicidad hepática grave asociada a abiraterone acetate, lo que incluye hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muerte.

En la cohorte 1 de MAGNITUDE, se informaron aumentos de ALT o AST de Grado 3-4 (al menos 5 x ULN) en el 1.8 % de los pacientes. No se ha establecido la seguridad de AKEEGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que estos pacientes fueron excluidos de MAGNITUDE.

Mida los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con AKEEGA, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. Mida prontamente la bilirrubina total en suero, AST y ALT si se presentan síntomas o signos que sugieren el desarrollo de hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina en comparación con los valores iniciales del paciente deben impulsar un monitoreo más frecuente y pueden requerir modificaciones de la dosis [consulte Posología y forma de administración (2.3)].

Suspenda permanentemente AKEEGA en los pacientes que han desarrollado una elevación concurrente en los niveles de ALT superior a 3 veces el ULN o de bilirrubina total superior a 2 veces el ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente, o en pacientes que desarrollan ALT o AST ≥ 20 x ULN en cualquier momento después de recibir AKEEGA.

5.5 Insuficiencia corticosuprarrenal

AKEEGA puede causar insuficiencia suprarrenal.

Se informó sobre insuficiencia corticosuprarrenal en ensayos clínicos de pacientes que recibían abiraterone acetate, un componente de AKEEGA, en combinación con prednisona después de la interrupción de los esteroides diarios y/o con infección o estrés concurrente. Inspeccione de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal, particularmente si se retira a los pacientes del tratamiento con prednisona, se reducen las dosis de prednisona o los pacientes experimentan estrés inusual. Los signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con el exceso de mineralocorticoides observado en pacientes tratados con abiraterone acetate. Si está clínicamente indicado, realice las pruebas apropiadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes.

5.6 Hipoglucemia

AKEEGA puede causar hipoglucemia en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos para la diabetes.

Se han reportado casos de hipoglucemia grave cuando se administró abiraterone acetate, un componente de AKEEGA, a pacientes que reciben medicamentos que contienen tiazolidinedionas (incluida pioglitazona) o repaglinida [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Controle la glucosa en sangre en pacientes con diabetes durante y después de la interrupción del tratamiento con AKEEGA. Evalúe si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

5.7 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda usar AKEEGA con prednisona en combinación con dicloruro de Ra 223 fuera de los ensayos clínicos.

La eficacia clínica y la seguridad del inicio concomitante de abiraterone acetate más prednisona/prednisolona y dicloruro de radio Ra 223 se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo (ensayo ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis óseas. El estudio se desenmascaró de manera temprana según una recomendación del Comité de Monitoreo de Datos Independiente.

En el análisis primario, el aumento de la incidencia de fracturas (29 % frente al 11 %) y muertes (39 % frente al 36 %) se ha observado en pacientes que recibieron abiraterone acetate más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223 en comparación con pacientes que recibieron placebo en combinación con abiraterone acetate más prednisona.

Se recomienda que no se inicie el tratamiento posterior con Ra-223 hasta al menos cinco días después de la última administración de AKEEGA, en combinación con prednisona.

5.8 Síndrome de encefalopatía posterior reversible

AKEEGA puede causar síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

Se ha observado PRES en pacientes tratados con niraparib como agente único en dosis superiores a la recomendada de niraparib incluido en AKEEGA.

Supervise a todos los pacientes tratados con AKEEGA para detectar signos y síntomas de PRES. Si se sospecha la presencia de PRES, se debe suspender oportunamente la administración de AKEEGA y comenzar el tratamiento adecuado. Se desconoce la seguridad de reiniciar AKEEGA en pacientes que previamente experimentaron PRES.

5.9 Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKEEGA en mujeres. Según los hallazgos en estudios reproductivos en animales y su mecanismo de acción, AKEEGA puede causar daños en el feto y pérdida del embarazo si se suministra a una mujer embarazada [consulte Farmacología clínica (12.1)].

Niraparib tiene el potencial de causar teratogenicidad o muerte embriofetal, ya que niraparib es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente en animales y pacientes (p. ej., médula ósea) [consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Toxicología no clínica (13.1)].

En estudios de reproducción en animales, la administración oral de abiraterone acetate a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥ 0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada.

Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 4 meses posteriores a la última dosis de AKEEGA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]. Las mujeres que estén o puedan quedar embarazadas deben manipular AKEEGA con precaución, p. ej., con guantes [consulte Presentación, almacenamiento y manipulación (16)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas también se analizan en otras partes del prospecto:

- Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Mielosupresión [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Insuficiencia corticosuprarrenal [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hipoglucemia [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio 223 [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES refleja la exposición a AKEEGA (niraparib 200 mg y abiraterone acetate 1,000 mg) en combinación con 10 mg de prednisona diariamente en pacientes con mutación de *BRCA* en la cohorte 1 (N=113) de MAGNITUDE.

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación de *BRCA*

La seguridad de AKEEGA en pacientes con mCRPC con *BRCA*m se evaluó en la cohorte 1 de MAGNITUDE [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir AKEEGA (niraparib 200 mg y abiraterone acetate 1,000 mg una vez al día) (n=113), o placebo y abiraterone acetate (n=112) hasta toxicidad o progreso inaceptable. Los pacientes de ambos grupos también recibieron 10 mg de prednisona al día. La duración mediana de la exposición para AKEEGA fue de 18 meses (rango: 0 a 37 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes que recibieron AKEEGA. Las reacciones adversas graves notificadas en >2 % de pacientes incluyeron COVID-19 (7 %), anemia (4.4 %), neumonía (3.5 %) y hemorragia (3.5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 9 % de los pacientes que recibieron AKEEGA, incluido COVID-19 (5 %), paro cardiopulmonar (1 %), disnea (1 %), neumonía (1 %) y shock séptico (1 %).

La interrupción permanente de cualquier componente de AKEEGA debido a una reacción adversa ocurrió en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción permanente de AKEEGA en el >2 % de los pacientes incluyeron COVID-19 (4.4 %), anemia (2.7 %), astenia (2.7 %) y vómitos (2.7 %).

Las interrupciones de la dosis de cualquier componente de AKEEGA debido a una reacción adversa ocurrió en el 50 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en el >2 % de los pacientes incluyeron anemia (23 %), trombocitopenia (12 %), neutropenia (7 %), COVID-19 (6 %), fatiga (3.5 %), astenia (3.5 %), náuseas (3.5 %), neumonía (2.7 %), hematuria (2.7 %) y vómitos (2.7 %).

Las reducciones de la dosis de cualquier componente de AKEEGA debido a una reacción adversa ocurrió en el 28 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en el >2 % de los pacientes incluyeron anemia (12 %), trombocitopenia (4.4 %) y fatiga (2.7 %).

Las reacciones adversas más comunes (>10 %) en los pacientes que recibieron AKEEGA fueron dolor musculoesquelético, fatiga, estreñimiento, hipertensión, náuseas, edema, disnea, disminución del apetito, vómitos, mareos, COVID-19, dolor de cabeza, dolor abdominal, hemorragia, infección de las vías urinarias, tos, insomnio, disminución de peso, arritmia, caída y pirexia.

Las anomalías de laboratorio seleccionadas más comunes (>10 %) que empeoraron desde los valores iniciales en los pacientes que recibieron AKEEGA fueron la disminución de la hemoglobina, la disminución de las plaquetas, la disminución de los neutrófilos, el aumento de la creatinina, la disminución del potasio, el aumento de la AST, el aumento de la ALT y el aumento de la bilirrubina.

En las tablas 2 y 3 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio para pacientes con mCRPC con BRCAM en MAGNITUDE, respectivamente.

Tabla 2: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con mCRPC con BRCAM que recibieron AKEEGA en MAGNITUDE

Reacción adversa	AKEEGA con prednisona N=113		Placebo con abiraterone acetate y prednisona N=112	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Dolor musculoesquelético ^a	44	4	42	5
Fatiga ^a	43	5	30	4
Estreñimiento	34	1	20	0
Hipertensión ^a	33	14	27	17
Náuseas	33	1	21	0
Edema ^a	17	0	9	0
Disnea ^a	15	1	8	3
Falta de apetito	15	2	8	0
Vómitos	15	0	7	1
Mareos ^a	14	0	10	0
COVID-19 ^a	13	7	9	4
Dolor abdominal ^a	12	2	12	1
Hemorragia ^a	12	2	8	1
Dolor de cabeza	12	1	9	0
Infección de las vías urinarias ^a	12	3	9	1
Tos ^a	12	0	6	0
Insomnio	12	0	4	0
Pérdida de peso	10	1	4	1
Arritmia ^a	10	2	4	1
Caídas	10	1	13	4
Pirexia ^a	10	2	6	0

^a Incluye varios términos similares.

Los eventos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron en <10 % de los pacientes que recibieron niraparib y abiraterone acetate más prednisona fueron erupción cutánea (7 %), aumento de ALT (5 %), aumento de AST (5 %), accidente cerebrovascular (4.4 %), embolia pulmonar (2.7 %), trombosis venosa profunda (2.7 %) y lesión renal aguda (2.7 %).

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (<10 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con mCRPC con BRCAM que recibieron AKEEGA en MAGNITUDE

Anormalidades de laboratorio	AKEEGA con prednisona ¹ N=113		Placebo con abiraterone acetate y prednisona ¹ N=112	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de la hemoglobina	67	26	53	7
Disminución de linfocitos	55	22	32	13
Disminución del recuento de glóbulos blancos	48	6	18	0.9
Disminución de las plaquetas	37	8	22	1.8
Disminución de los neutrófilos	32	7	16	2.7
Composición química				
Aumento de ALP	34	1.8	29	1.8
Aumento de la creatinina	30	0	13	1.8
Aumento del potasio	25	0.9	21	3.6
Disminución del potasio	20	5	20	5
Aumento de la AST	20	1.8	25	2.7
Aumento de ALT	18	0.9	17	4.5
Aumento de la bilirrubina	12	0	10	0.9

¹ El denominador utilizado para calcular la tasa osciló entre 111 a 112 para el placebo con abiraterone acetate y prednisona y 113 para AKEEGA con prednisona en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Otra experiencia en ensayos clínicos

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con los componentes individuales de AKEEGA, pero no se observaron en la cohorte 1 de MAGNITUDE: miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia suprarrenal, alveolitis alérgica, neutropenia febril, reacción anafiláctica, encefalopatía posterior reversible (PRES), crisis hipertensiva y síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre AKEEGA

Efecto de los inductores de CYP3A4

Evite la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

La abiraterona es un sustrato de CYP3A4. Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de abiraterona [consulte *Farmacología clínica* (12.3)], que puede reducir la eficacia de la abiraterona.

7.2 Efectos de AKEEGA sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2D6

Evite la administración conjunta a menos que se recomiende lo contrario en la Información de prescripción con sustratos de CYP2D6 para los que cambios mínimos en la concentración pueden provocar toxicidades graves. Si no es posible usar tratamientos alternativos, considere una reducción de la dosis del medicamento de sustrato de CYP2D6 concomitante.

La abiraterona es un inhibidor moderado de CYP2D6. AKEEGA aumenta la concentración de sustratos de CYP2D6 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.

Sustratos de CYP2C8

Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato de CYP2C8 para el cual un cambio mínimo en la concentración plasmática puede provocar reacciones adversas graves o potencialmente mortales.

La abiraterona es un inhibidor de CYP2C8. AKEEGA aumenta la concentración de sustratos de CYP2C8 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKEEGA en mujeres. Según los hallazgos de estudios realizados en animales y su mecanismo de acción [consulte *Farmacología clínica* (12.1)], AKEEGA puede causar daños en el feto y posible pérdida del embarazo.

No hay datos de seres humanos sobre el uso de AKEEGA en embarazadas.

Niraparib tiene el potencial de causar teratogenicidad o muerte embrionaria, ya que niraparib es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente

en animales y pacientes (p. ej., médula ósea) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Toxicología no clínica* (13.1)]. Debido al riesgo potencial para el feto según su mecanismo de acción, no se realizaron estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo en animales con niraparib.

En estudios de reproducción en animales, la administración por vía oral de abiraterone acetate a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥ 0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada (consulte *Datos*).

Datos

Datos en animales

Niraparib

Niraparib es genotóxico y se dirige a las células que se dividen activamente. No se realizaron estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo en animales con niraparib.

Abiraterone acetate

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario en ratas, el abiraterone acetate causó toxicidad en el desarrollo cuando se lo administró a dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17). Los hallazgos incluyeron letalidad embrionaria (aumento de reabsorciones y pérdida posterior a la implantación y disminución de la cantidad de fetos vivos), retraso en el desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y efectos urogenitales (dilatación bilateral de uréter) a dosis ≥ 10 mg/kg/día, disminución de la distancia anogenital fetal a ≥ 30 mg/kg/día, y disminución del peso corporal fetal a 100 mg/kg/día. Una dosis de ≥ 10 mg/kg/día causó toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas dieron lugar a exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 0.03, 0.1 y 0.3 veces, respectivamente, el AUC en pacientes que recibieron 1,000 mg diarios de abiraterone acetate.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKEEGA en mujeres. No hay datos disponibles sobre la presencia de niraparib o abiraterone acetate en la leche materna, los efectos sobre los lactantes o los efectos sobre la producción de leche.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Hombres

En función de los hallazgos de estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 4 meses posteriores a la última dosis de AKEEGA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Infertilidad

Según estudios en animales, AKEEGA puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de AKEEGA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 113 pacientes con alteraciones del gen *BRCA* que recibieron AKEEGA en MAGNITUDE, el 34.5 % de los pacientes tenían menos de 65 años, el 38.9 % de los pacientes tenían entre 65 y 74 años y el 26.5 % tenían 75 años o más.

Hubo un número insuficiente de pacientes con alteraciones del gen *BRCA* tratados con AKEEGA en MAGNITUDE para caracterizar con precisión la eficacia o seguridad por edad.

8.6 Insuficiencia hepática

Evite el uso de AKEEGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

No es necesario realizar modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

8.7 Insuficiencia renal

Monitoree a los pacientes con insuficiencia renal grave para detectar un aumento de reacciones adversas y modifique la dosis según lo recomendado para las reacciones adversas [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

No se recomienda realizar una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de AKEEGA y se deben tomar medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de arritmias e insuficiencia cardíaca y evaluar la función hepática.

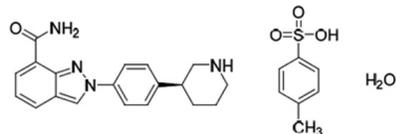
No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de AKEEGA.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de AKEEGA® (niraparib y abiraterone acetate) contienen tosilato de niraparib (como monohidrato) y abiraterone acetate.

Niraparib

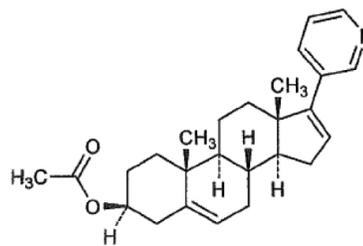
Niraparib es un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP). El nombre químico del monohidrato de tosilato de niraparib es 2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenil]-2H-indazol 7-carboxamida 4-hidrato de metilbencenosulfonato (1:1:1). La fórmula molecular es $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ y tiene un peso molecular de 510.61 g/mol. La estructura molecular se muestra a continuación:



El monohidrato de tosilato de niraparib es un sólido cristalino no higroscópico de color blanco a blanquecino. El monohidrato de tosilato de niraparib es altamente soluble en medios acuosos en el rango de pH de 1.2 a 6.8 (1.65-1.77 mg/ml determinado a 37 ± 1 °C).

Abiraterone acetate

El abiraterone acetate es el acetyl éster de abiraterone. La abiraterone es un inhibidor de CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). Su fórmula molecular es $C_{26}H_{33}NO_2$ y tiene un peso molecular de 391.55 g/mol. El abiraterone acetate está designado químicamente como (3 β)-17-(3-piridinil) androsta-5,16-dien-3-il acetato y su estructura es la siguiente:



El abiraterone acetate es un polvo cristalino, blanco a blancuzco, no higroscópico. El abiraterone acetate es un compuesto lipofílico con un coeficiente de reparto octanol-agua de 5.12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es 5.19.

Los comprimidos de AKEEGA se suministran como comprimidos recubiertos de 50 mg/500 mg niraparib/abiraterone acetate y 100 mg/500 mg niraparib/abiraterone acetate para administración por vía oral.

Cada comprimido de AKEEGA (50 mg/500 mg) contiene 50 mg de niraparib (equivalente a 76.9 mg de tosilato de niraparib) y 500 mg de abiraterone acetate.

Cada comprimido de AKEEGA (100 mg/500 mg) contiene 100 mg de niraparib (equivalente a 153.7 mg de tosilato de niraparib) y 500 mg de abiraterone acetate.

El núcleo del comprimido de AKEEGA contiene los siguientes componentes inactivos: silicio coloidal anhidro, crospovidona, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, lauril sulfato sódico.

- Los comprimidos de 50 mg/500 mg están acabados con un recubrimiento que consiste en los siguientes componentes inactivos: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, lauril sulfato de sodio, monocaprilcaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.
- Los comprimidos de 100 mg/500 mg están acabados con un recubrimiento que consiste en los siguientes componentes inactivos: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, lauril sulfato de sodio, monocaprilcaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Niraparib es un inhibidor de las enzimas PARP, incluidas PARP-1 y PARP-2, que desempeñan un papel en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y una mayor formación de complejos PARP-ADN que causan daño al ADN, apoptosis y muerte celular. Se observó un aumento de la citotoxicidad inducida por niraparib en líneas celulares tumorales con o sin deficiencias en *BRCA1/2*. Niraparib disminuyó el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón de líneas celulares de cáncer humano con deficiencias en *BRCA1/2* y en modelos de tumores de xenoinjerto derivados de pacientes humanos con deficiencia de recombinación homóloga (HRD) que tenían mutaciones o tipos salvajes *BRCA1/2*.

El abiraterone acetate se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y prostáticos, y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de la pregnenolona y la progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi mediante actividad de 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, mediante actividad de C17, 20 liasa. La DHEA y la androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de CYP17 mediante abiraterona también puede causar un aumento de la producción de mineralocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógeno. Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de GnRH u orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales ni en el tumor.

Abiraterona disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes en el ensayo clínico controlado con placebo. No es necesario monitorear el efecto de abiraterona en los niveles de testosterona en suero.

Es posible que se observen cambios en los niveles de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) sérico, pero no se ha demostrado que esto se correlacione con un beneficio clínico en pacientes individuales.

En modelos de cáncer de próstata con xenoinjerto de ratón, la combinación de niraparib y abiraterone acetate aumentó la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los fármacos solos.

12.2 Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y efectividad de AKEEGA no se han caracterizado por completo.

Hipertensión y efectos cardiovasculares

Niraparib tiene el potencial de causar efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes, que pueden estar relacionados con la inhibición farmacológica del transportador de dopamina (DAT), el transportador de norepinefrina (NET) y el transportador de serotonina (SERT) [consulte Toxicología no clínica (13.2)].

Niraparib aumentó la frecuencia cardíaca media entre 22.4 y 24.1 latidos/min, la presión arterial sistólica media en 24.5 mmHg y la presión diastólica media en 16.5 mmHg en relación con 14.0 a 15.8 latidos por minuto, 18.3 a 19.6 mmHg y 11.6 mmHg en el grupo de placebo.

Electrofisiología cardíaca

No se detectaron grandes aumentos (>20 ms) en el intervalo de QTc medio después del tratamiento con 300 mg de niraparib una vez al día o 1,000 mg de abiraterone acetate una vez al día.

12.3 Farmacocinética

Niraparib

Tras la administración de AKEEGA, la $C_{m\acute{a}x, ss}$ media (% de coeficiente de variación [% CV]) era de 831 ng/ml (32 %) y el $AUC_{0-24h, ss}$ fue 13,616 ng·h/ml (36 %). El índice de acumulación después de la administración diaria de AKEEGA fue de 3.5 y 2.6 veces para el AUC_{0-24h} y la $C_{m\acute{a}x}$ de niraparib.

Niraparib presenta un aumento proporcional a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en el rango de dosis de 30 mg (0.15 veces la dosis recomendada) a 400 mg (2 veces la dosis recomendada).

Abiraterone acetate

Tras la administración de AKEEGA, la $C_{m\acute{a}x, ss}$ media (CV%) era 151 ng/ml (59 %) y el $AUC_{0-24h, ss}$ fue de 707 ng·h/ml (59 %) para abiraterona. El índice de acumulación después de la administración diaria de AKEEGA fue de 2 y 1.8 veces para el AUC_{0-24h} y la $C_{m\acute{a}x}$ de abiraterona.

No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis para el abiraterone acetate en el rango de dosis de 250 mg (0.25 veces la dosis recomendada) a 1,000 mg (la dosis recomendada).

Absorción

Niraparib

La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ fue de 3 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de niraparib es de aproximadamente el 73 %.

Abiraterone acetate

La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de abiraterona fue de 1.5 horas después de la dosis.

La administración de abiraterone acetate con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, produce un aumento de la exposición sistémica al medio de abiraterona de hasta 10 veces (AUC) y hasta 17 veces ($C_{m\acute{a}x}$) en función del contenido de materias grasas de la comida. Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, tomar abiraterone acetate con alimentos conlleva la posibilidad de causar un aumento y una alta variabilidad de las exposiciones.

Distribución

Niraparib

El volumen aparente de distribución de niraparib fue de 1,117 l. Niraparib se une en un 83 % a las proteínas plasmáticas humanas.

Abiraterone acetate

El volumen aparente de distribución de abiraterona fue de 25,774 l. La abiraterona se une fuertemente (>99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glucoproteína alfa 1 ácido.

Eliminación

Niraparib

El $t_{1/2}$ medio de niraparib cuando se administró en combinación fue de aproximadamente 62 horas (% de CV: 42 %) y la CL/F aparente fue de 16.7 l/h (% de CV: 27 %).

Abiraterone acetate

El $t_{1/2}$ medio de abiraterona cuando se administró en combinación fue de aproximadamente 20 horas (% de CV: 7.8 %) y la CL/F aparente fue de 1,673 l/h (% de CV: 24 %).

Metabolismo

Niraparib

Niraparib es metabolizado por carboxilesterasas.

Abiraterone acetate

El abiraterone acetate se convierte rápidamente *in vivo* en abiraterona. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas implicadas en el metabolismo de la abiraterona.

Excreción

Niraparib

Alrededor del 48 % (33 % a 60 %) de la dosis radiomarcada se recuperó en la orina y el 39 % (28 % a 47 %) en las heces. El niraparib sin cambios representó el 11 % y el 19 % de la dosis administrada recuperada en orina y heces, respectivamente.

Abiraterone acetate

Aproximadamente el 88 % de la dosis radiomarcada se recupera en las heces y el 5 % en la orina. El abiraterone acetate y la abiraterona sin cambios representaron el 55 % y el 22 % de la dosis administrada recuperada en las heces, respectivamente.

Poblaciones específicas

No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de niraparib y abiraterona según el peso corporal (43.3-165 kg para niraparib y 46-165 kg para abiraterona), la edad (45-90 años para niraparib y 43-90 años para abiraterona), raza/origen étnico (blancos, asiáticos e hispanos) e insuficiencia renal leve a moderada (CLcr: 30-90 ml/min). La insuficiencia renal grave (CLcr: 15-30 ml/min) no ha sido estudiada.

Insuficiencia hepática

Niraparib

La insuficiencia hepática leve no afectó la exposición a niraparib. La insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 a 3 x ULN y cualquier valor de aspartato aminotransferasa) aumentó el AUC de niraparib en un 56 % en comparación con el de los pacientes con función hepática normal.

Abiraterone acetate

La insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 a 6; Child-Turcotte-Pugh Clase A) aumentó la abiraterona (AUC) en 1.1 veces y la insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9; Child-Turcotte-Pugh Clase B) aumentó la abiraterona (AUC) 3.6 veces en comparación con los sujetos con función hepática normal.

La función hepática grave (puntuación Child-Pugh de 10 a 15; Child-Turcotte-Pugh Clase C) aumentó el AUC de la abiraterona 7 veces y la fracción de medicamento libre aumentó 2 veces en estos sujetos en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Estudios de interacciones farmacológicas

Niraparib

Estudios *in vitro*

- **Inhibición de enzimas del citocromo P450 (CYP):** Niraparib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.
- **Inducción de enzimas CYP:** Niraparib no es un inductor de CYP3A4. Niraparib induce CYP1A2 *in vitro*.
- **Inhibición de uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT):** Niraparib no inhibió UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ni UGT2B7.
- **Inhibición de sistemas transportadores:** Niraparib inhibe la BCRP, pero no inhibe la P-gp, la BSEP ni la MRP2. Niraparib inhibe MATE 1 y 2.
- **Sustrato de sistemas transportadores:** Niraparib es un sustrato de P-gp y BCRP. Niraparib no es un sustrato de BSEP, MRP2 o MATE1 o 2.

Abiraterone acetate**Estudios clínicos**

- **Efecto de los inductores potentes de CYP3A4 sobre la abiraterona:** La coadministración de rifampicina (inhibidor potente de CYP3A4) disminuyó el AUC media de abiraterona en un 55 %.
- **Efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 sobre la abiraterona:** La coadministración de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4), no tuvo efectos de importancia clínica en la farmacocinética de la abiraterona.
- **Efecto del abiraterone acetate sobre los sustratos de CYP2D6:** La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2.8 y 2.9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano 30 mg se administró con abiraterone acetate 1,000 mg una vez al día (más prednisona). El AUC para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1.3 veces.
- **Efecto del abiraterone acetate sobre los sustratos de CYP1A2:** Cuando se administró el abiraterone acetate (más prednisona) en una dosis única de 100 mg de teofilina (sustrato de CYP1A2), no se observó un aumento en la exposición sistémica de la teofilina.
- **Efecto del abiraterone acetate sobre los sustratos de CYP2C8:** El AUC de pioglitazona (sustrato de CYP2C8) aumentó en un 46 % cuando se administró pioglitazona en sujetos sanos junto con una dosis única de abiraterone acetate.

Estudios in vitro

- **Enzimas del citocromo P450 (CYP):** La abiraterona es un sustrato de CYP3A4 y tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y, en menor medida, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.
- **Sistemas de transportadores:** El abiraterone acetate y la abiraterona no son sustratos de la P-gp. El abiraterone acetate es un inhibidor de la P-gp. La abiraterona y sus principales metabolitos fueron inhibidores de OATP1B1.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad****Niraparib**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con niraparib.

Niraparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro* y en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas *in vivo*. Esta clastogenicidad es coherente con la inestabilidad genómica resultante de la farmacología primaria de niraparib e indica potencial de genotoxicidad en seres humanos. Niraparib no fue mutagénico en una prueba de mutación inversa bacteriana (Ames).

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con niraparib. En estudios de toxicidad oral de dosis repetidas, se administró niraparib diariamente durante hasta 3 meses en ratas y perros. Se observó una reducción de espermatozoides, espermátidas y células germinales en epidídimos y testículos con dosis ≥ 10 mg/kg y ≥ 1.5 mg/kg en ratas y perros, respectivamente. Estos niveles de dosis dieron como resultado exposiciones sistémicas de aproximadamente 0.5 y 0.02 veces, respectivamente, la exposición humana (AUC_{0-24h}) a la dosis de 200 mg al día. Hubo una tendencia hacia la reversibilidad de estos hallazgos 4 semanas después de suspender la dosis.

Abiraterone acetate

Se realizó un estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas con dosis de abiraterone acetate de 5, 15 y 50 mg/kg/día para machos y 15, 50 y 150 mg/kg/día para hembras. El abiraterone acetate aumentó la incidencia combinada de carcinomas y adenomas en células intersticiales en los testículos con todos los niveles de dosis del ensayo. Se considera que este hallazgo está relacionado con la actividad farmacológica de la abiraterona. Las ratas se consideraron más sensibles que los humanos para desarrollar tumores en células intersticiales en los testículos. El abiraterone acetate no resultó carcinogénico en ratas hembras a niveles de exposición de hasta 0.8 veces la exposición clínica de humanos (1,000 mg al día) basada en la AUC. El abiraterone acetate no resultó carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón transgénico (Tg.rasH2).

El abiraterone acetate y la abiraterona no fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames) y no fueron clastogénicos en el ensayo citogenético *in vitro* que usó linfocitos humanos primarios ni en el ensayo de micronúcleo en ratas *in vivo*.

En estudios de toxicidad de repetición de la dosis en ratas macho (13 y 26 semanas) y monos (39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo a ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos y fueron coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de la abiraterona. Estos efectos se observaron en ratas a exposiciones sistémicas similares en humanos y en los monos a exposiciones aproximadamente 0.6 veces el AUC en humanos a 1,000 mg diarios.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó reducción del peso de los órganos del sistema reproductivo, los recuentos de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides, alteración de la morfología de los espermatozoides y disminución de la fertilidad en animales que recibieron dosis ≥ 30 mg/kg/día durante 4 semanas por vía oral. El apareamiento de hembras no tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día por vía oral de abiraterone acetate resultó en una reducción en la cantidad de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y un aumento en la incidencia de pérdida anterior a la implantación. Los efectos en las ratas macho

fueron reversibles después de 16 semanas a partir de la última administración de abiraterone acetate.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, los animales que recibieron una dosis de ≥ 30 mg/kg/día durante 2 semanas hasta el día 7 de embarazo presentaron un aumento de la incidencia de ciclos menstruales extendidos o irregulares y pérdida anterior a la implantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en los parámetros de apareamiento, fertilidad y camadas en las ratas hembra que recibieron abiraterone acetate. Los efectos en las ratas hembra fueron reversibles después de 4 semanas a partir de la última administración de abiraterone acetate.

La dosis de 30 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0.3 veces la dosis recomendada de 1,000 mg/día en función del área de superficie corporal.

En estudios de 13 y 26 semanas en ratas y en estudios de 13 y 39 semanas en monos, se produjo una reducción en los niveles de testosterona circulante con el abiraterone acetate a aproximadamente la mitad de la exposición clínica en humanos en función del AUC. Como resultado, se observaron disminuciones de los pesos de los órganos y toxicidades en el sistema reproductivo de machos y hembras, las glándulas suprarrenales, el hígado, la glándula pituitaria (solamente en las ratas) y las glándulas mamarias de los machos. Los cambios en los órganos reproductivos son coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica del abiraterone acetate.

13.2 Toxicología o farmacología animal**Niraparib**

In vitro, niraparib se unió a DAT, NET y SERT e inhibió la captación de norepinefrina y dopamina en células con valores de IC_{50} inferiores a la C_{min} en estado estable en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg. Niraparib tiene el potencial de causar efectos en pacientes relacionados con la inhibición de estos transportadores (p. ej., cardiovasculares, sistema nervioso central). La administración intravenosa de niraparib a perros vagotomizados durante 30 minutos a los 1, 3 y 10 mg/kg causó un aumento del rango de presiones arteriales del 13 % al 20 %, 18 % al 27 %, y 19 % al 25 %, respectivamente, y un mayor rango de frecuencia cardíaca del 2 % al 11 %, 4 % al 17 %, y 12 % al 21 %, respectivamente, por encima de los niveles previos a la dosis. Las concentraciones plasmáticas libres de niraparib en perros con estos niveles de dosis fueron aproximadamente 1.2, 3.9 y 15.5 veces la $C_{\text{máx}}$ libre en estado estable en pacientes que recibieron la dosis de 200 mg.

Además, niraparib cruzó la barrera hematoencefálica en ratas y monos tras su administración oral. Los índices de $C_{\text{máx}}$ plasmática del líquido cefalorraquídeo de niraparib administrado a 10 mg/kg por vía oral a dos monos rhesus fueron 0.10 y 0.52.

Abiraterone acetate

Se observó un aumento de cataratas dependiente de la dosis en ratas después de la administración de abiraterone acetate por vía oral diariamente durante 26 semanas de iniciada la dosificación a ≥ 50 mg/kg/día (similar a la exposición clínica en humanos en función [AUC] a una dosis diaria de 1,000 mg). En un estudio de 39 semanas en monos con la administración de abiraterone acetate por vía oral diariamente, no se observaron cataratas con las dosis más altas (2 veces mayor que la exposición clínica [AUC] a una dosis diaria de 1,000 mg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**14.1 Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de BRCA**

La eficacia de AKEEGA se investigó en la cohorte 1 de MAGNITUDE (NCT03748641), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de múltiples cohortes y multicéntrico en el que participaron 423 pacientes con reparación por recombinación homóloga (HRR) con mCRPC mutación del gen (HRRm) fueron aleatorizados (1:1) recibir niraparib 200 mg y abiraterona 1,000 mg (N=212) o placebo y abiraterona (N=211) hasta toxicidad o progresión inaceptable. Todos los pacientes recibieron prednisona 10 mg por día y un análogo de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Fueron elegibles los pacientes con mCRPC que no habían recibido terapia sistémica previa en el entorno de mCRPC, excepto por un período breve de abiraterone acetate más prednisona (hasta cuatro meses) y ADT en curso. Los pacientes podrían haber recibido previamente terapias dirigidas a docetaxel o receptores de andrógenos (AR) en el contexto de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCSPC) o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nmCRPC).

La aleatorización se estratificó por docetaxel previo para mCSPC (sí o no), terapia previa dirigida a AR para mCSPC o nmCRPC (sí o no), abiraterone acetate previo para mCRPC (sí o no) y estado de *BRCA* (*BRCAm* frente a otro).

De los 423 pacientes inscritos, 225 (53 %) tenían mutaciones del gen *BRCA* (*BRCAm*). El estado de mutación de los genes *BRCA* se determinó de forma prospectiva utilizando el ensayo de tejido Foundation One CDx u otros estudios de ensayos clínicos.

Entre los 225 pacientes con *BRCAm*, la mediana de edad fue de 68 años (rango 43-100) y el 66 % tenía 65 años o más; el 72 % eran blancos, el 17 % asiáticos y el 1 % negros y el 10 % otros o no reportados; el 12 % eran hispanos o latinos; y el estado de rendimiento ECOG en el período basal fue 0 (66 %) o 1 (34 %). El veinticuatro por ciento había recibido docetaxel previamente, el 5 % recibieron terapia previa

dirigida a AR para mCSPC o nmCRPC, y el 26 % recibieron previamente abiraterone acetate más prednisona durante hasta 4 meses para mCRPC. El treinta y siete por ciento tenía metástasis solo ósea y el 21 % tenía metástasis visceral. El siete por ciento tenía mutaciones de *BRCA1*, el 78 % tenía mutaciones de *BRCA2* y el 15 % tenía mutaciones de *BRCA* en combinación con mutaciones en otros genes HRR.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) determinada mediante una revisión ciega de radiología central independiente (BICR) evaluada según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 (lesiones de tejidos blandos) y los criterios del Grupo de trabajo sobre cáncer de próstata-3 (PCWG-3) (lesiones óseas). La supervivencia general (SG) fue una medida de resultado de eficacia adicional.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la rPFS con niraparib más abiraterona en comparación con placebo más abiraterona en pacientes con *BRCAM* y en la población por intención de tratar (ITT) de la cohorte 1. En un análisis exploratorio en el subgrupo de 198 (47 %) pacientes con mutaciones no *BRCA*, el cociente de peligro de rPFS fue de 0.99 (IC del 95 %: 0.67, 1.44) y el cociente de peligro de SG fue de 1.13 (IC del 95 %: 0.77, 1.64), lo que indica que la mejora en la población con ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con *BRCAM*.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4 y las Figuras 1 y 2 para pacientes de la cohorte 1 con mutaciones de *BRCA*.

Tabla 4: Resultados de eficacia del subgrupo *BRCAM* del estudio MAGNITUDE

Criterios de valoración	AKEEGA (N=113)	Placebo (N=112)
Supervivencia libre de progresión radiológica^a		
Evento de progreso de la enfermedad o muerte (%)	45 (40 %)	64 (57 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	16.6 (13.9, NE)	10.9 (8.3, 13.8)
Cociente de peligro ^b (IC del 95 %)	0.53 (0.36, 0.79)	
Valor P ^c	0.0014	

^a Resultados de rPFS basados en una revisión central independiente y ciega en el análisis primario.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por docetaxel previo (sí versus no) y abiraterona previa (sí versus no).

^c Valor p bilateral de la prueba de rango logarítmico estratificada
NE = no evaluado

En el análisis final de OS preespecificado por el protocolo en la cohorte 1, se observaron 60 (53 %) y 70 (63 %) muertes en el grupo de AKEEGA y en la sección de placebo, respectivamente, para pacientes con *BRCAM*. En un análisis exploratorio de OS en el subgrupo de pacientes con *BRCAM*, la mediana en el grupo de AKEEGA fue 30.4 (IC del 95 %: 27.6, NE) y 28.6 meses (IC del 95 %: 23.8, 33.0) en el grupo de placebo, con un índice de riesgo de OS de 0.79 (IC del 95 %: 0.55, 1.12).

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica evaluada por BICR en la población *BRCAM* (MAGNITUDE, análisis primario)

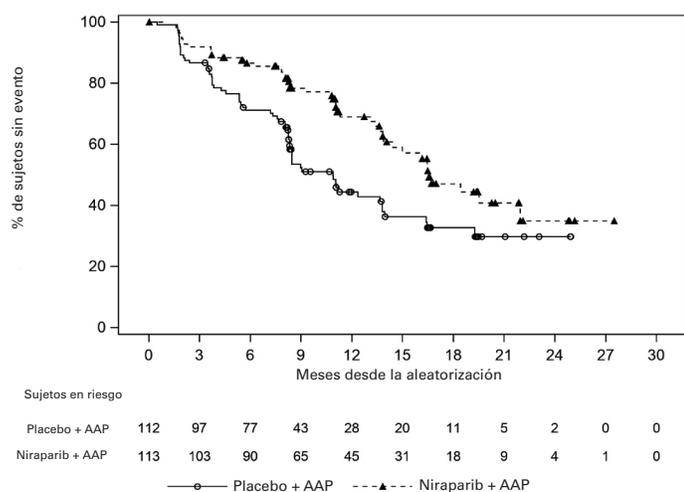
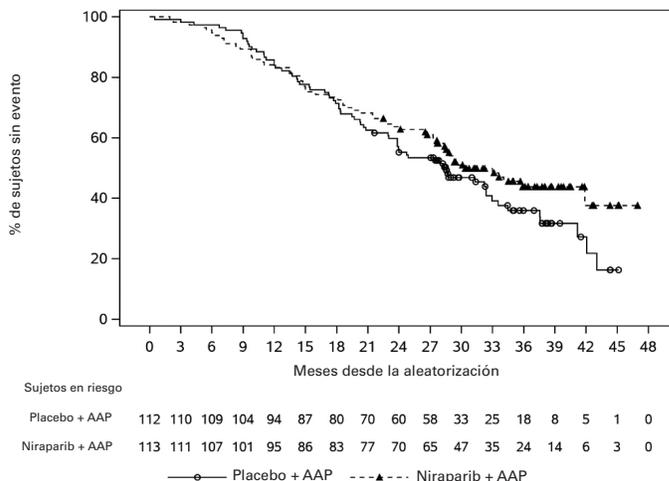


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia general en la población *BRCAM* (MAGNITUDE, análisis final)



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de AKEEGA® (niraparib y abiraterone acetate) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- Comprimidos recubiertos de AKEEGA 50 mg/500 mg
Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color naranja amarillento a marrón amarillento, grabados con “N 50 A” en una cara y lisos en la otra cara. Están disponibles en frascos de 60 comprimidos.
NDC 57894-050-60
- Comprimidos recubiertos de AKEEGA 100 mg/500 mg
Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color naranja, grabados con “N 100 A” en una cara y lisos en la otra cara. Están disponibles en frascos de 60 comprimidos.
NDC 57894-100-60

Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de la USP*].

En función de su mecanismo de acción, AKEEGA puede causar daño a un feto en desarrollo. Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas deben manipular los comprimidos de AKEEGA con protección, por ejemplo, guantes [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (*Información para el paciente*).

Reacciones hematológicas adversas

- Informe a los pacientes que se recomienda un control periódico de sus recuentos sanguíneos. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan nueva aparición de palidez, debilidad, disnea, fatiga, sangrado, fiebre o síntomas de infección [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares

- Informe a los pacientes que AKEEGA está asociado con hipocalemia que puede provocar una prolongación del intervalo QT. Advierta a los pacientes que la hipertensión, la hipocalemia y la retención de líquidos se monitorizarán al menos una vez a la semana durante los primeros dos meses, luego una vez al mes. Aconseje a los pacientes que se adhieran a los corticosteroides y que informen sobre los síntomas de hipocalemia o edema a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

- Informe a los pacientes que AKEEGA está asociado con hepatotoxicidad grave. Informe a los pacientes de que se monitorizará la función hepática mediante análisis de sangre. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de hepatotoxicidad a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Insuficiencia corticosuprarrenal

- Informe a los pacientes que AKEEGA con prednisona está asociado con insuficiencia suprarrenal. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Hipoglucemia

- Informe a los pacientes que AKEEGA está asociado con hipoglucemia. Aconseje a los pacientes con diabetes que monitoreen la glucosa en sangre durante y después de la interrupción del tratamiento con AKEEGA [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

- Informe a los pacientes que corren el riesgo de desarrollar síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), que puede presentarse con signos y síntomas que incluyen convulsiones, dolores de cabeza, alteración del estado mental o cambios en la visión. Aconseje a los pacientes comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrollan alguno de estos signos y síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Posología y forma de administración

- Informe a los pacientes que AKEEGA se toma por vía oral una vez al día con prednisona (según las instrucciones de su proveedor de atención médica) y que no deben interrumpir ni suspender ninguno de estos medicamentos sin consultar a su proveedor de atención médica [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].
- Informe a los pacientes a los que se administra conjuntamente una terapia análoga de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que necesitan mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con AKEEGA [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].
- Informe a los pacientes que, en caso de omitir una dosis diaria de AKEEGA, deben tomar su dosis normal lo antes posible el mismo día y reanudar su próxima dosis según la pauta normal al día siguiente. El paciente no debe tomar comprimidos adicionales para alcanzar la dosis que omitió [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].
- Indique a los pacientes que deben tomar los comprimidos de AKEEGA como dosis única una vez al día con el **estómago vacío**. Indique a los pacientes que no deben ingerir ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar AKEEGA. AKEEGA tomado con alimentos produce un aumento de la exposición y esto puede provocar reacciones adversas. Indique a los pacientes que traguen los comprimidos enteros con agua y que no los rompan, trituren ni los mastiquen [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que AKEEGA puede dañar al feto en desarrollo y provocar la pérdida del embarazo [*consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 4 meses posteriores a la última dosis de AKEEGA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
- Aconseje a las mujeres que están o pueden quedar embarazadas que manipulen los comprimidos de AKEEGA con protección, por ejemplo, guantes [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Presentación, almacenamiento y manipulación (16)*].

Infertilidad

- Informe a los pacientes hombres que AKEEGA puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Producto de Francia

Fabricado para:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA

Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© 2023 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
AKEEGA® (un kee' gah)
(niraparib y abiraterone acetate)
comprimidos

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AKEEGA?

AKEEGA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- **Problemas de la médula ósea llamados síndrome mielodisplásico (MDS) o un tipo de cáncer de la sangre llamado leucemia mieloide aguda (AML).** Se han producido síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda que pueden provocar la muerte en personas tratadas con niraparib, uno de los medicamentos de AKEEGA. Si desarrolla MDS o AML, su proveedor de atención médica suspenderá el tratamiento con AKEEGA.

Los síntomas de recuentos bajos de células sanguíneas (niveles bajos de glóbulos rojos, niveles bajos de glóbulos blancos y niveles bajos de plaquetas) son comunes durante el tratamiento con AKEEGA, pero también pueden ser un signo de problemas graves de la médula ósea, incluidos MDS y AML. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con AKEEGA:

- Piel pálida
- Debilidad
- Dificultad para respirar
- Sensación de cansancio
- Hematomas o hemorragia más fácilmente
- Fiebre
- Infecciones frecuentes
- Sangre en la orina o en las heces
- Pérdida de peso

Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para controlar sus recuentos sanguíneos.

- semanalmente durante el primer mes de tratamiento,
- cada 2 semanas durante los próximos 2 meses de tratamiento,
- mensualmente durante el resto del año,
- luego cada dos meses y según sea necesario durante el tratamiento con AKEEGA.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AKEEGA?” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es AKEEGA?

AKEEGA es un medicamento recetado que se usa con prednisona para tratar a adultos con cáncer de próstata:

- que tienen un cierto tipo de gen *BRCA* anormal, y
- cuyo cáncer de próstata se ha diseminado a otras partes del cuerpo y ya no responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona (cáncer de próstata resistente a la castración).

Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que AKEEGA sea adecuado para usted.

Se desconoce si AKEEGA es seguro y eficaz para mujeres.

Se desconoce si AKEEGA es seguro y eficaz para niños.

Antes de tomar AKEEGA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluso si:

- tiene presión arterial alta o problemas cardíacos.
- tiene niveles bajos de potasio en sangre.
- tiene problemas en el hígado o los riñones.
- tiene antecedentes de problemas suprarrenales.
- tiene diabetes.
- está recibiendo algún otro tratamiento para el cáncer de próstata.
- está embarazada o planea quedar embarazada. AKEEGA puede causar daño al feto y la pérdida del embarazo (aborto espontáneo). Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas deben manipular los comprimidos de AKEEGA con protección, por ejemplo, guantes.
- tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada. Los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la última dosis de AKEEGA.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si AKEEGA pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales. AKEEGA puede afectar la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la acción de AKEEGA.

¿Cómo debo tomar AKEEGA?

- Tome AKEEGA y prednisona exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis, suspender temporalmente o suspender de manera permanente el tratamiento con AKEEGA si tiene ciertos efectos secundarios.
- **No deje de tomar la dosis recetada de AKEEGA sin consultar primero con su proveedor de atención médica.**
- Tome su dosis recetada de AKEEGA una vez al día.
- Tome AKEEGA con el **estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar AKEEGA.** Tomar AKEEGA con alimentos puede causar una absorción mayor que la necesaria del medicamento en el cuerpo y esto puede causar efectos secundarios.
- Trague los comprimidos de AKEEGA enteros con agua. No rompa, triture ni mastique los comprimidos.
- Si omite una dosis de AKEEGA, tómela lo antes posible el mismo día. Regrese a su horario normal al día siguiente. No tome comprimidos adicionales para alcanzar la dosis que omitió.
- Debe comenzar o continuar una terapia con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante su tratamiento con AKEEGA, a menos que se haya sometido a una cirugía para reducir la cantidad de testosterona en su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si toma demasiado AKEEGA, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AKEEGA?

AKEEGA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

• **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AKEEGA?”**

• **Niveles bajos de potasio en sangre (hipocalcemia), retención de líquidos (edema), presión arterial alta (hipertensión) y problemas cardíacos.** Para disminuir la posibilidad de que esto suceda, debe tomar prednisona con AKEEGA exactamente como le indique su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica controlará su presión arterial, realizará análisis de sangre para controlar sus niveles de potasio y comprobará si hay signos y síntomas de retención de líquidos al menos semanalmente durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego 1 vez al mes durante el tratamiento con AKEEGA. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- | | |
|---|---|
| ◦ mareos | ◦ confusión |
| ◦ latidos cardíacos rápidos o irregulares | ◦ debilidad muscular |
| ◦ sensación de desmayo o vértigo | ◦ dolor en las piernas |
| ◦ dolor de cabeza | ◦ inflamación de manos, tobillos o pies |

• **Problemas hepáticos.** Se han producido problemas hepáticos graves, insuficiencia hepática y muerte en personas tratadas con abiraterone acetate, uno de los medicamentos de AKEEGA. Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para verificar su función hepática antes de comenzar el tratamiento con AKEEGA, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego mensualmente durante el tratamiento con AKEEGA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma de un problema hepático, incluidos los siguientes:

- | | |
|---|------------------------------|
| ◦ coloración amarilla de la piel o los ojos | ◦ náuseas o vómitos intensos |
| ◦ oscurecimiento de la orina | |

• **Problemas suprarrenales.** Pueden presentarse problemas de las glándulas suprarrenales si deja de tomar prednisona, contrae una infección o padece mucho estrés. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma de un problema suprarrenal, incluidos los siguientes:

- | | |
|-------------------------------------|---------------------|
| ◦ sensación de cansancio | ◦ náuseas o vómitos |
| ◦ debilidad | ◦ pérdida de peso |
| ◦ sensación de mareo o aturdimiento | |

• **Bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).** AKEEGA puede provocar niveles bajos de azúcar en sangre en personas que toman medicamentos para la diabetes. Se han producido niveles bajos de azúcar en sangre graves en personas que toman ciertos medicamentos para la diabetes y fueron tratadas con abiraterone acetate, uno de los medicamentos de AKEEGA. Usted o su proveedor de atención médica deben controlar sus niveles de azúcar en sangre durante el tratamiento y después de suspender el tratamiento con AKEEGA. Es posible que su proveedor de atención médica necesite cambiar la dosis de su medicamento para la diabetes para disminuir el riesgo de niveles bajos de azúcar en la sangre. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre:

- | | |
|-------------------|----------------------------|
| ◦ dolor de cabeza | ◦ irritabilidad |
| ◦ somnolencia | ◦ hambre |
| ◦ debilidad | ◦ latidos rápidos |
| ◦ mareos | ◦ sudoración |
| ◦ confusión | ◦ sensación de nerviosismo |

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AKEEGA? (continuación)

- **Mayor riesgo de fractura ósea y muerte** cuando se usa abiraterone acetate, uno de los medicamentos de AKEEGA, y prednisona o prednisolona en combinación con un tipo de radiación llamada dicloruro de radio 223 (Ra-223). No debe recibir tratamiento con dicloruro de Ra-223 durante al menos 5 días después de su última dosis de AKEEGA con prednisona. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier otro tratamiento que esté realizando para el cáncer de próstata.
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**. PRES es una afección que afecta el cerebro y puede ocurrir durante el tratamiento con AKEEGA. Si tiene dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión o convulsiones con o sin presión arterial alta, comuníquese con su proveedor de atención médica.

Algunos de los efectos secundarios más comunes de AKEEGA son:

- | | | |
|--|---|--|
| • dolor muscular y óseo | • hinchazón en las piernas o los pies | • hemorragia |
| • cansancio | • dificultad para respirar | • infección de las vías urinarias |
| • cambios en los análisis de sangre de la función hepática | • falta de apetito | • tos |
| • estreñimiento | • vómitos | • problemas para dormir |
| • presión arterial alta | • mareos | • pérdida de peso |
| • náuseas | • enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19) | • latidos cardíacos irregulares (arritmia) |
| • cambios en los análisis de sangre de la función renal | • dolor de cabeza | • caídas |
| • aumento del nivel de potasio en sangre | • dolor en el área del estómago | • fiebre |
| • disminución del nivel de potasio en sangre | | |

AKEEGA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar la capacidad de engendrar hijos. Hable con su proveedor de atención médica si le preocupa la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de AKEEGA.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar AKEEGA?

- Almacene AKEEGA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).

Mantenga AKEEGA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de AKEEGA.

En ocasiones los medicamentos se recetan para otras finalidades que no se mencionan en el folleto de Información para el paciente. No use AKEEGA para una afección para la cual no fue recetado. No le provea el medicamento AKEEGA a otras personas, incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de AKEEGA a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los componentes de AKEEGA?

Componentes activos: tosilato de niraparib y abiraterone acetate

Componentes inactivos:

Núcleo del comprimido: silicio coloidal anhidro, crospovidona, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, lauril sulfato sódico.

Comprimidos recubiertos de 50 mg/500 mg: El recubrimiento contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, lauril sulfato de sodio, monocaprilcaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Comprimidos recubiertos de 100 mg/500 mg: El recubrimiento contiene óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, lauril sulfato de sodio, monocaprilcaprato de glicerol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Fabricado para: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© 2023 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. a 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o visite www.akeegahcp.com.