ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofigo, 1100 kBq/mL, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

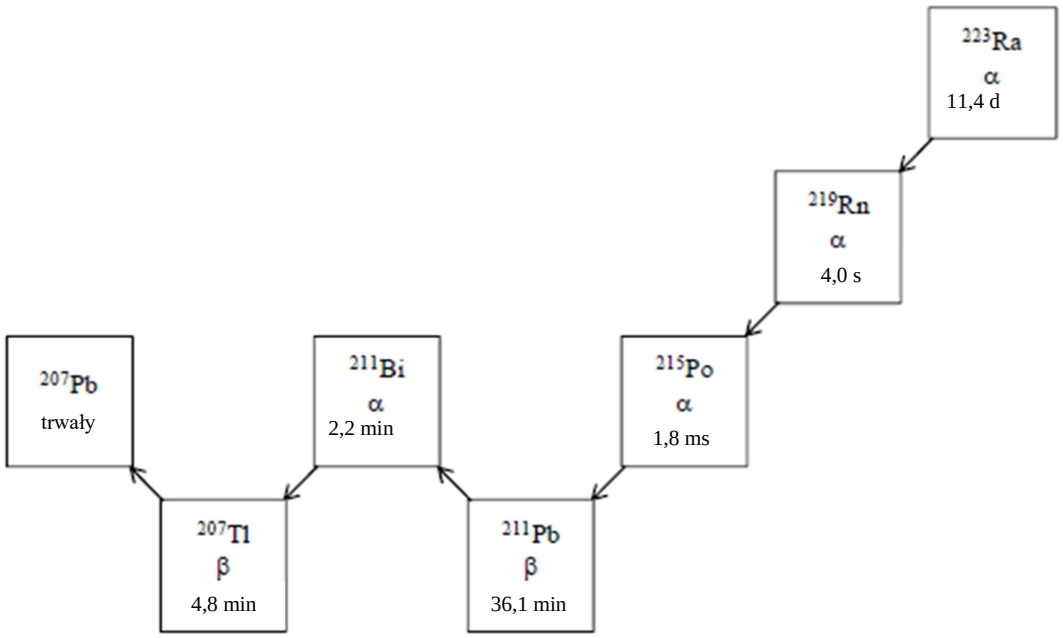
Każdy mL roztworu zawiera 1100 kBq dichlorku radu Ra-223 (dichlorek radu-223), co odpowiada 0,58 ng radu-223 w dniu kalibracji. Rad jest obecny w roztworze w postaci wolnego jonu.

Każda fiolka zawiera 6 mL roztworu (6,6 MBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji).

Rad-223 jest emiterem cząstek alfa, a jego czas połowicznego rozpadu wynosi 11,4 dnia. Swoista aktywność radu-223 to 1,9 MBq/ng.

Sześcioetapowy rozpad radu-223 do ołowiu-207 następuje poprzez krótkożyciowe produkty rozpadu i towarzyszą mu emisje promieniowania alfa, beta i gamma o różnych energiach i prawdopodobieństwach emisji. Część energii emitowanej z radu-223 i jego produktów rozpadów w postaci cząstek alfa wynosi 95,3% (zakres energii 5,0-7,5 MeV). Część emitowana w postaci cząstek beta wynosi 3,6% (przeciętne energie to 0,445 MeV i 0,492 MeV), a część emitowana w postaci promieniowania gamma wynosi 1,1% (zakres energii 0,01-1,27 MeV).

Wykres 1: Szereg rozpadu promieniotwórczego radu-223 z fizycznymi okresami półtrwania i trybem rozpadu:



Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każdy mL roztworu zawiera 0,194 mmol (co odpowiada 4,5 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór izotoniczny o wartości pH od 6,0 do 8,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Xofigo powinien być podawany wyłącznie przez personel upoważniony do stosowania radiofarmaceutyków w wyznaczonych placówkach klinicznych (patrz punkt 6.6) i po ocenie pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza.

Dawkowanie

Dawka produktu leczniczego Xofigo to 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xofigo powyżej 6 wstrzyknięć.

Szczegółowe informacje dotyczące obliczenia objętości do podania, patrz punkt 12.

Szczególne grupy pacjentów

Podeszły wiek
Ogólnie nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania lub w skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (w wieku < 65 wieku) w badaniu fazy III. U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Ponieważ rad-223 nie jest ani metabolizowany przez wątrobę ani wydalany poprzez żółć, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę dichlorku radu-223.
Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu klinicznym fazy III nie zaobserwowano istotnych różnic bezpieczeństwa stosowania lub w skuteczności między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLCR]: 50 do 80 mL/min), a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (CLCR: 30 do 50 mL/min) zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi (CLCR < 30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Jednak ze względu na fakt, że wydalanie w moczu jest minimalne i główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek miały wpływ na farmakokinetykę dichlorku radu-223.
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.

Dzieci i młodzież
Stosowanie Xofigo u dzieci i młodzieży we wskazaniu raka gruczołu krokowego nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xofigo jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty).

Cewnik lub kaniulę do wkłucia dożylnego należy przepłukać izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xofigo.

Dodatkowe instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego, patrz punkty 6.6 i 12.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Xofigo jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie z abirateronem i prednizonem/prednizolonem lub z systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH

Wstępna analiza danych z badania klinicznego obejmującego pacjentów nieleczonych dotychczas chemioterapią z bezobjawowym lub skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i z chorobą postępującą z przerzutami do kości wykazała, wśród pacjentów otrzymujących Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 5.1), zwiększone ryzyko złamań i trend w kierunku zwiększonej śmiertelności.
Z tego względu produkt Xofigo jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 4.3).

Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xofigo w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH; możliwe jest występowanie zwiększonego ryzyka śmiertelności i złamań. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego radem-223 i systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH.

Dane dotyczące bezpiecznego okresu, po którym produkt leczniczy Xofigo może być podawany po leczeniu octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem i odwrotnie, są ograniczone. W oparciu o okres półtrwania produktu leczniczego Xofigo i abirateronu zaleca się, aby następczego leczenia produktem leczniczym Xofigo nie rozpoczynać przez co najmniej 5 dni od podania ostatniej dawki octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, natomiast następczego systemowego leczenia przeciwnowotworowego nie należy rozpoczynać przez co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Xofigo.

Leczenie pacjentów z bezobjawowymi lub skąpoobjawowymi przerzutami do kości

W badaniu klinicznym u pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, gdy produkt leczniczy Xofigo był dołączany do octanu abirateronu i prednizonu/prednizolonu, obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i złamań,

Nie ustalono korzyści z leczenia produktem leczniczym Xofigo u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i z jedynie bezobjawowymi przerzutami do kości. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xofigo w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i z tylko bezobjawowymi przerzutami do kości. U dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i skąpoobjawowymi przerzutami do kości należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko, biorąc pod uwagę, że w celu osiągnięcia korzyści z leczenia może być wymagana duża aktywność osteoblastyczna (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości

W badaniach klinicznych u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości występowało zwiększone ryzyko złamań i nie wykazywali oni statystycznie znamiennych korzyści pod względem czasu przeżycia. Zaplanowana wcześniej analiza podgrup również wykazała, że poprawa przeżycia całkowitego u pacjentów z całkowitą aktywnością fosfatazy zasadowej ALP < 220 U/l nie była znamienna. Z tego względu nie zaleca się stosowania radu–223 u pacjentów z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości (patrz punkt 5.1).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię (patrz punkt 4.8).

Dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Xofigo. Przed pierwszym podaniem bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) powinna wynosić $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9$/l i hemoglobina $\geq 10{,}0$ g/dl. Przed kolejnymi podaniami ANC powinna wynosić $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l, a liczba płytek $\geq 50 \times 10^9$/l. W przypadku braku poprawy tych wartości w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Xofigo mimo otrzymania standardowego leczenia, dalsze leczenie produktem leczniczym Xofigo należy kontynuować tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z potwierdzonym zmniejszeniem rezerwy szpikowej, np. po uprzednim leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi i (lub) po radioterapii (ang. *external beam radiation therapy*, EBRT) oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i zaawansowanym rozsiewem w kościach (EOD4 „superscan"). U tych pacjentów w badaniu fazy III odnotowano zwiększoną liczbę przypadków działań niepożądanych widocznych w obrazie krwi, takich jak neutropenia i trombocytopenia (patrz punkt 4.8).

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cytotoksyczną chemioterapią po leczeniu produktem leczniczym Xofigo. Dostępne są ograniczone dane wskazujące, że pacjenci otrzymujący leczenie cytotoksyczne po leczeniu produktem leczniczym Xofigo wykazują podobny profil hematologiczny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię po stosowaniu placebo (patrz również punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy

Nie badano ani bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy. Biorąc pod uwagę wydalanie produktu leczniczego Xofigo z kałem, promieniowanie może powodować nasilenie ostrego zapalenia jelit. Produkt leczniczy Xofigo należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów z ostrym zapaleniem jelit.

Ucisk rdzenia kręgowego

U pacjentów z nieleczonym zagrażającym lub potwierdzonym uciskiem rdzenia kręgowego należy zakończyć standardowe leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Złamania kości

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa ryzyko złamań kości. W badaniu klinicznym dołączenie produktu leczniczego Xofigo do octanu abirateronu i prednizonu/prednizolonu zwiększało około trzykrotnie częstość występowania złamań w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo (patrz punkty 4.8 i 5.1). Zwiększone ryzyko złamań obserwowano w szczególności u pacjentów z osteoporozą w wywiadzie oraz u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości. Uważa się, że produkt leczniczy Xofigo kumuluje się w obszarach dużego obrotu kostnego, takich jak obszary zajęte przez chorobę zwyrodnieniową kości (osteoporoza) lub niedawne (mikro-)złamania, zwiększając ryzyko złamań. Inne czynniki, takie jak jednoczesne stosowanie steroidów, również mogą zwiększać ryzyko złamań.

Przed rozpoczęciem leczenia radem–223 należy dokładnie ocenić stan kości (np. za pomocą scyntygrafii, pomiaru gęstości mineralnej kości) oraz wyjściowe ryzyko złamań u pacjentów (np. osteoporoza, mniej niż 6 przerzutów do kości, leczenie zwiększające ryzyko złamań, mały indeks masy ciała) i uważnie je monitorować przez co najmniej 24 miesiące. Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia za pomocą produktu leczniczego Xofigo należy rozważyć środki prewencyjne, takie jak stosowanie bisfosfonianów lub denozumabu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z dużym wyjściowym ryzykiem złamań należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko. U pacjentów ze złamaniami kości należy wykonać stabilizację ortopedyczną złamań przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Martwica kości szczęki

U pacjentów leczonych bisfosfonianami i produktem leczniczym Xofigo nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw,* ONJ). W badaniu III fazy u 0,67% pacjentów (4/600) otrzymujących produkt leczniczy Xofigo zaobserwowano przypadki ONJ w porównaniu z 0,33% pacjentów (1/301) otrzymującymi placebo. Niemniej, wszyscy pacjenci z ONJ byli również poddani wcześniejszemu lub równoczesnemu leczeniu bisfosfonianami (np. kwas zoledronowy) oraz wcześniejszej chemioterapii (np. docetaksel).

Wtórne nowotwory złośliwe

Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad wrodzonych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (*osteosarcoma*), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez produkt leczniczy Xofigo.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa występowanie biegunki, nudności i wymiotów (patrz punkt 4.8) co może prowadzić do odwodnienia. Doustne przyjmowanie płynów oraz stan nawodnienia pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności zasięgnięcia pomocy medycznej w przypadku wystąpienia ciężkich lub długotrwałych biegunek, nudności, wymiotów. Pacjenci, u których występują objawy odwodnienia lub hipowolemii powinni natychmiast zostać poddani leczeniu.

Antykoncepcja u mężczyzn

Ze względu na potencjalny wpływ promieniowania na spermatogenezę, mężczyznom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Xofigo i do 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

W zależności od podanej objętości ten produkt leczniczy zawiera do 54 mg (2,35 mmol) sodu na dawkę co odpowiada 2,7 % zalecanej przez WHO dziennej dawki wynoszącej 2 g sodu dla dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ nie można wykluczyć interakcji z wapniem i fosforanami, należy rozważyć przerwanie przyjmowania tych substancji i (lub) witaminy D na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Jednoczesna chemioterapia i stosowanie produktu leczniczego Xofigo może mieć działanie addytywne na zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). Nie określono ani bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności jednoczesnej chemioterapii i stosowania produktu leczniczego Xofigo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego Xofigo na rozród zwierząt.
Z powodu potencjalnego wpływu na spermatogenezę, związanego z promieniowaniem jonizującym, należy doradzić mężczyznom, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Ciąża i karmienie piersią

Produkt leczniczy Xofigo nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Produkt leczniczy Xofigo nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet, które są w ciąży lub przypuszczają, że mogą być w ciąży, lub karmią piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Xofigo na płodność u ludzi.
Na podstawie badań na zwierzętach istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie jonizujące związane z podaniem produktu leczniczego Xofigo może mieć potencjalnie toksyczny wpływ na męskie gonady i spermatogenezę (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem pacjenci powinni zasięgnąć porady na temat możliwości pobrania nasienia celem jego późniejszego przechowywania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Xofigo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo jest oparty na danych uzyskanych od 600 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo w badaniu fazy III.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo były biegunka, nudności, wymioty, małopłytkowość i złamanie kości.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia (patrz punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Xofigo są przedstawione w tabeli poniżej (patrz Tabela 1). Są one sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W celu opisania określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.
Działania niepożądane w badaniach klinicznych są sklasyfikowane według ich częstości występowania. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)), rzadko (≥1/10 000 to <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Neutropenia, pancytopenia, leukopenia	Limfopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie kości		Osteoporoza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	

Opis wybranych działań niepożądanych

Złamania kości
Produkt leczniczy Xofigo zwiększa ryzyko złamań kości (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie bisfosfonianów lub denozumabu zmniejszało częstość występowania złamań u pacjentów leczonych radem–223 w monoterapii. Złamania występowały przez okres do 24 miesięcy po podaniu pierwszej dawki radu–223.

Małopłytkowość i neutropenia
Małopłytkowość (wszystkich stopni) występowała u 11,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 5,6% pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość stopnia 3. i 4. była obserwowana u 6,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 2% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). Ogółem częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (2,8% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (8,9% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 2,9% u pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów w stadium EOD4 („superscan") trombocytopenia (dowolnego stopnia) występowała u 19,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 6,7 % pacjentów otrzymujących placebo. Trombocytopenia w stopniu 3. i 4. była obserwowana u 5,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 6,7% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Neutropenia (wszystkich stopni) występowała u 5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia stopnia 3. i 4. była obserwowana u 2,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem częstość

występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (0,8% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (3,2% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,6% u pacjentów otrzymujących placebo).

W badaniu fazy I stan maksymalnego zmniejszenia liczby neutrofili (nadir) i płytek krwi występowały po 2 – 3 tygodniach po podaniu dożylnym pojedynczej dawki produktu leczniczego Xofigo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Reakcje w miejsce wstrzyknięcia stopnia 1. i 2., takie jak rumień, ból i obrzęk, zgłaszano u 1,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Wtórne nowotwory złośliwe
Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad wrodzonych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (*osteosarcoma*), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez produkt leczniczy Xofigo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Xofigo podczas badań klinicznych.

Nie istnieje swoiste antidotum. W przypadku niezamierzonego przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie potencjalnego toksycznego działania hematologicznego i na przewód pokarmowy.

Pojedyncze dawki produktu leczniczego Xofigo o aktywności do 276 kBq na kg masy ciała oceniano w badaniu klinicznym fazy I i nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty radiofarmaceutyczne, inne produkty radiofarmaceutyczne, różne radiofarmaceutyki lecznicze, kod ATC: V10XX03

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Xofigo jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii, emitującym cząstki alfa.

Jego substancja czynna, rad-223 (w postaci dichlorku radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym - hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emiterów alfa (80 keV/µm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasy oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej in vivo. Zasięg odziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 µm (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.

Działanie farmakodynamiczne

W porównaniu z placebo występowała istotna różnica na korzyść produktu leczniczego Xofigo dla wszystkich pięciu biomarkerów surowiczych obrotu kostnego, badanych w randomizowanym badaniu fazy II (markery tworzenia kości: frakcja kostna fosfatazy alkalicznej [ALP], całkowita ALP i N-terminalny propeptyd prokolagenu typu I [PINP], markery resorpcji kości: C-terminalny usieciowany telopeptyd kolagenu typu I/ C-terminalnego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I oznaczany w surowicy [S CTX-I] i usieciowany C-telopeptyd kolagenu typu I [ICTP]).

Badania elektrofizjologiczne serca/wydłużenie odstępu QT
W badaniu fazy III (ALSYMPCA) w podgrupie 29 pacjentów nie obserwowano znaczącego wydłużenia odstępu QT po dożylnym podaniu produktu leczniczego Xofigo w porównaniu do placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Xofigo oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, z dawkowaniem wielokrotnym, wieloośrodkowym badaniu fazy III (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1)) z udziałem pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości. Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do narządów wewnętrznych i spowodowanym nowotworem złośliwym powiększeniem węzłów chłonnych większym niż 3 cm.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia objawowych zdarzeń kostnych (ang. *symptomatic skeletal event,* SSE), czas do zwiększenia całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), czas do wystąpienia progresji w zakresie aktywności swoistego antygenu sterczowego (PSA), ogólna odpowiedź fosfatazy zasadowej ALP i normalizacja całkowitej aktywności ALP.

W dniu odcięcia danych do wcześniej zaplanowanej analizy pośredniej (analizy potwierdzającej) łącznie 809 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania produktu leczniczego Xofigo w dawce 55 kBq/kg dożylnie co 4 tygodnie przez 6 cykli (N = 541) i najlepszego standardowego leczenia lub do otrzymywania odpowiedniego placebo i najlepszego standardowego leczenia (N = 268). Najlepsze standardowe leczenie obejmowało np. miejscową radioterapię z pól zewnętrznych, bisfosfoniany, kortykosteroidy, antyandrogeny, estrogeny, estramustynę lub ketokonazol.

Zaktualizowaną analizę opisową bezpieczeństwa stosowania i całkowitego czasu przeżycia wykonano u 921 zrandomizowanych pacjentów przed zastosowaniem układu krzyżowego (tzn. zaproponowanie pacjentom w grupie otrzymującej placebo otrzymywania leczenia produktem leczniczym Xofigo).

Charakterystyka demograficzna i wyjściowy stan zaawansowania choroby (populacja objęta analizą pośrednią) były podobne w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo i grupie otrzymującej placebo i są przedstawione poniżej dla produktu leczniczego Xofigo:
- średnia wieku pacjentów wynosiła 70 lat (zakres od 49 do 90 lat).
- 87% zakwalifikowanych pacjentów miało stan sprawności 0 - 1 według klasyfikacji ECOG.
- 41% otrzymywało bisfosfoniany.
- 42% pacjentów nie otrzymywało uprzednio docetakselu, ponieważ byli uznani za niekwalifikujących się lub odmówili otrzymywania docetakselu.

- u 46% pacjentów nie występował ból lub występował ból stopnia 1. według skali WHO (bezobjawowo lub umiarkowanie objawowo) i u 54% występował ból stopnia 2. – 3. według skali WHO.
- 16% pacjentów miało < 6 przerzutów do kości, 44% pacjentów miało od 6 do 20 przerzutów do kości, 40% pacjentów miało powyżej 20 przerzutów do kości lub bardzo liczne przerzuty do kości (tzw. superscan).

W okresie leczenia 83% pacjentów otrzymywało jednocześnie leczenie agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) i 21% pacjentów otrzymywało antyandrogeny.

Wyniki zarówno analizy pośredniej, jak i zaktualizowanej wykazały, że całkowity czas przeżycia był znamiennie dłuższy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i najlepszym standardowym leczeniem w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo i najlepszym standardowym leczeniem (patrz Tabela 2 i Wykres 2). W grupie otrzymującej placebo obserwowano większy odsetek zgonów nie związanych z rakiem gruczołu krokowego (26/541, 4,8% w ramieniu Xofigo w porównaniu z 23/268, 8,6% w ramieniu placebo).

Tabela 2: Wyniki dotyczące czasu przeżycia z badania fazy III ALSYMPCA

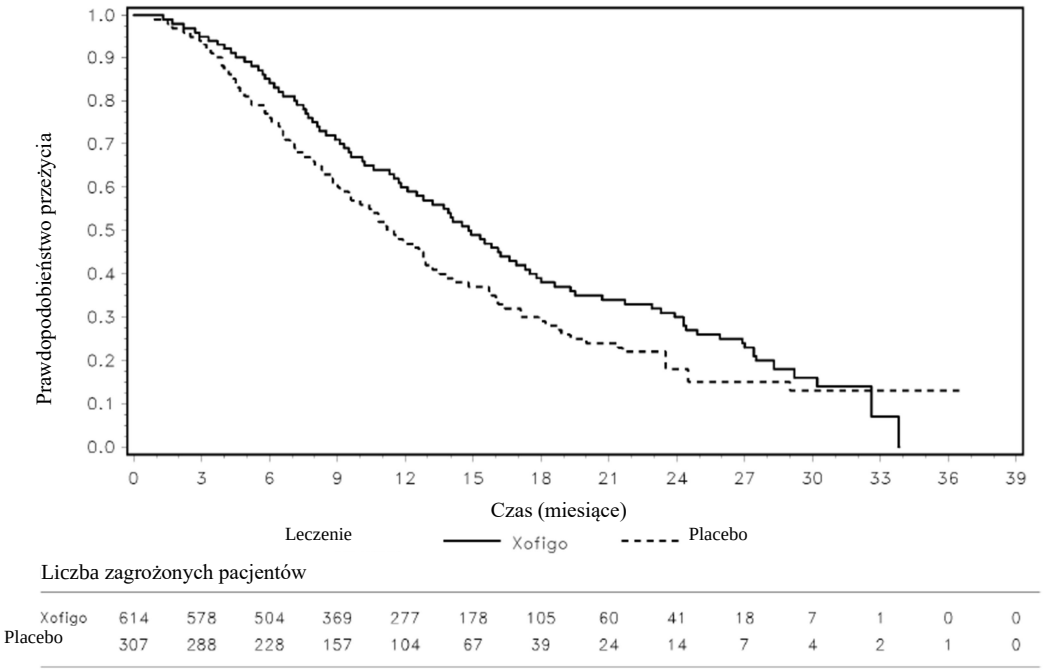
	Xofigo	**Placebo**
Analiza pośrednia	n = 541	n = 268
Liczba (%) zgonów	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Współczynnik ryzyka[b] (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Wartość p[a] (2-stronna)	0,00185	
Analiza zaktualizowana	n = 614	n = 307
Liczba (%) zgonów	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Współczynnik ryzyka[b] (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

[a] Badanie fazy 3 ALSYMPCA było przerwane dla skuteczności po analizie pośredniej. Ponieważ analiza zaktualizowana jest podana tylko do celów opisowych, wartość p nie jest podana.

[b] Współczynnik ryzyka (Xofigo wobec placebo) < 1 na korzyść produktu leczniczego Xofigo.

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia (analiza zaktualizowana)



Wyniki analizy pośredniej i analizy zaktualizowanej wykazały również istotną poprawę we wszystkich głównych drugorzędowych punktach końcowych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz Tabela 3). Dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia w zakresie progresji ALP były wsparte statystycznie znamienną korzyścią odnośnie normalizacji ALP i odpowiedzi ALP w 12. tygodniu.

Tabela 3: Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności z badania fazy III ALSYMPCA (analiza pośrednia)

			Częstość występowania [liczba (%) pacjentów]		**Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia** (95% CI) [mediana liczby miesięcy]			
			Xofigo N = 541	**Placebo** N = 268	**Xofigo** N = 541	**Placebo** N = 268	**Współczynnik ryzyka** < 1 na korzyść produktu leczniczego Xofigo	**Wartość p**
Objawowe zdarzenie ze strony kośćca (SSE)	**Punkt końcowy złożony z SSE** [a]		132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2 – 19,6)	8,4 (7,2 – NE)[b]	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Komponenty SSE	**Napromienianie z pól zewnętrznych w celu przeciwbólowym**	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9 – NE)	10,8 (7,9 – NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
		Ucisk rdzenia kręgowego	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
		Zabieg chirurgiczny	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
		Złamania patologiczne kości	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Progresja całkowitej ALP[c]			79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progresja PSA [d]			288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

ALP = fosfataza alkaliczna; CI = przedział ufności; NE = nieoznaczalne; PSA = swoisty antygen antysterczowy; SSE = objawowe zdarzenie

ze strony układu kostnego

a zdefiniowane jako wystąpienie jednego z następujących: radioterapia z użyciem wiązek zewnętrznych w celu uśmierzenia bólu lub złamanie patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego lub ortopedyczny zabieg chirurgiczny związany z nowotworem
b nieoznaczalne z powodu niewystarczającej liczby zdarzeń po medianie
c zdefiniowane jako ≥ 25% zwiększenie w porównaniu z punktem wyjściowym/najniższym punktem (nadir).
d zdefiniowane jako ≥ 25% zwiększenie i zwiększenie wartości bezwzględnej ≥2 ng/mL w porównaniu z punktem wyjściowym/najniższym punktem (nadir).

Analiza przeżycia w podgrupach
Analiza przeżycia w podgrupach wykazała spójną korzyść w odniesieniu do przeżycia dla leczenia produktem leczniczym Xofigo, niezależnie od stosowania bisfosfonianów w momencie rozpoczynania leczenia i wcześniejszego stosowania docetakselu.

Nie można było wykazać statystycznie znamiennych korzyści z leczenia pod względem całkowitego czasu przeżycia w podgrupach pacjentów z mniej niż 6 przerzutami (HR dla radu–223 względem placebo 0,901; 95% CI [0,553 - 1,466], p=0,674) lub wyjściową całkowitą aktywnością fosfatazy zasadowej (ALP) < 220 U/l (HR 0,823; 95% CI [0,633 - 1,068], p=0,142) w badaniu fazy III ALSYMPCA. Z tego względu skuteczność może być zmniejszona u pacjentów z małą aktywnością osteoblastyczną przerzutów do kości.

Jakość życia
Wskaźnik jakość życia związany ze stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQOL) oceniano w badaniu fazy III ALSYMPCA za pomocą swoistych kwestionariuszy: EQ-5D (instrument ogólny) i FACT-P (instrument swoisty dla raka gruczołu krokowego). W obu grupach nastąpiło obniżenie jakości życia. W stosunku do placebo, pogorszenie jakości życia następowało wolniej w trakcie leczenia Xofigo w ocenie według EQ 5D (-0,040 wobec -0,109, p = 0,001), samoocenie stanu zdrowia na wizualnej skali analogowej (VAS) w ramach EQ-5D (-2,661 wobec -5,860, p = 0,018) i łącznej punktacji FACT P (-3,880 wobec -7,651, p = 0,006), jednak różnice te nie osiągnęły minimum znamienności zgodnego z wcześniejszymi publikacjami. Dowody na to, że opóźnienie pogorszenia się jakości życia zależnej od stanu zdrowia trwa dłużej niż okres leczenia są ograniczone.

Uśmierzenie bólu
Wyniki badania fazy III ALSYPMCA odnośnie czasu do radioterapii z pól zewnętrznych (ang. *external beam radiation therapy*, EBRT) dotyczące uśmierzenia bólu i mniejsza liczba pacjentów zgłaszających ból kości jako działanie niepożądane w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo wskazują pozytywny wpływ na ból kości.

Późniejsze leczenie substancjami cytotoksycznymi
W czasie trwania randomizowanego w stosunku 2:1 badania ALSYMPCA, 93 (15,5%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo i 54 (17,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo otrzymało chemioterapię cytotoksyczną w różnym czasie po ostatnim leczeniu. Nie było widocznych różnic wartości hematologicznych między obiema grupami.

Jednoczesne stosowanie z abirateronem i prednizonem/prednizolonem
W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy III (badanie ERA-223), obejmującym 806 nieleczonych dotychczas chemioterapią pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami do kości, oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania leku Xofigo, octanu abirateronu i leczenia z wykorzystaniem prednizonu/prednizolonu. To badanie zostało przedwcześnie odślepione zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Danych. Wstępna analiza danych z badania klinicznego wykazała zwiększoną częstość występowania złamań (28,6% wobec 11,4%) i zmniejszoną medianę całkowitego czasu przeżycia (30,7 miesiąca wobec 33,3 miesiąca; HR 1,195. 95% CI [0,950 - 1,505], p=0,13) u pacjentów otrzymujących Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xofigo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich chorób zaliczanych do kategorii nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego) oraz w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wprowadzenie ogólne

Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano z 3 badań fazy I. Dane farmakokinetyczne uzyskano u 25 pacjentów przy aktywnościach w zakresie od 51 do 276 kBq/kg. Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano u 6 pacjentów po aktywności 110 kBq/kg podawanej dwukrotnie, w odstępie 6 tygodni, i u 10 pacjentów po aktywnościach 55, 110 lub 221 kBq/kg.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Xofigo jest podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego i tym samym jest w 100% biodostępny.

Dystrybucja i wychwyt przez narządy

Po wstrzyknięciu dożylnym rad-223 ulega szybko klirensowi z krwi i jest wprowadzany głównie do kości i przerzutów kostnych lub jest wydalany do jelita.

Piętnaście minut po wstrzyknięciu około 20% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi. Po 4 godzinach około 4% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi, zmniejszając się do mniej niż 1% 24 godziny po wstrzyknięciu. Objętość dystrybucji była większa niż objętość krwi wskazując na dystrybucję do kompartmentów obwodowych.

Po 10 minutach po wstrzyknięciu aktywność obserwowano w kościach i w jelitach. Po 4 godzinach po wstrzyknięciu kumulacja aktywności wystąpiła głównie w kościach i jelitach i wynosiła odpowiednio 61% i 49%.

Nie zaobserwowano istotnego wychwytu w innych narządach, takich jak serce, wątroba, nerki, pęcherz moczowy i śledziona, po 4 godzinach po wstrzyknięciu.

Metabolizm

Rad-223 jest izotopem ulegającym rozpadowi i nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji z organizmu. Około 5% jest wydalane w moczu i nie ma dowodów na wydalanie przez wątrobę i drogi żółciowe.

Pomiary całego ciała 7 dni po wstrzyknięciu (z korektą liczby rozpadów) wskazują, że mediana 76% podanej aktywności była wydalona z organizmu. Na szybkość eliminacji dichlorku radu-223 z przewodu pokarmowego wpływ ma duża zmienność szybkości pasażu jelitowego wśród populacji, z normalnym zakresem opróżniania jelit od raz na dobę do raz na tydzień.

Liniowość lub nieliniowość

Właściwości farmakokinetyczne dichlorku radu-223 były liniowe w badanym zakresie aktywności (51 do 276 kBq/kg).

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólnoustrojowa

W badaniach toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym u szczurów zaobserwowano głównie zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmiany hematologiczne, zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy i zmiany mikroskopowe w szpiku kostnym (utrata komórek krwiotwórczych, zwłóknienie), śledzionie (wtórna hematopoeza pozaszpikowa) i kości (utrata osteocytów, osteoblastów, osteoklastów, zmiany włóknisto-kostne, zamknięcie chrząstek wzrostowych (przerwanie/dezorganizacja linii nasadowej/wzrostu). Te wyniki były powiązane z indukowanym napromienianiem zaburzeniem hematopoezy i zmniejszeniem osteogenezy i rozpoczynały się od najniższej aktywności 22 kBq na kg masy ciała (0,4-krotność zalecanej klinicznie dawki).

U psów zmiany hematologiczne obserwowano rozpoczynając od najniższej, zalecanej klinicznie aktywności 55 kBq/kg mc. Mielotoksyczność ograniczającą dawkę obserwowano u psów po jednorazowym podaniu 497 kBq dichlorku radu-223 na kg masy ciała (9 -krotność zalecanej klinicznie aktywności).

Po wielokrotnym podaniu zalecanej klinicznie aktywności 55 kBq na kilogram masy ciała, raz na 4 tygodnie przez 6 miesięcy, u dwóch psów doszło do złamania kości miednicy bez przemieszczenia. Ze względu na zanikanie w różnym stopniu istoty beleczkowej w innych kościach u leczonych zwierząt nie można wykluczyć niespodziewanych złamań w wyniku osteolizy. Kliniczne znaczenie tych wniosków nie jest znane.

Odwarstwienie siatkówki obserwowano u psów po jednorazowym wstrzyknięciu aktywności 166 i 497 kBq na kg masy ciała (3 - i 9 -krotność zalecanej klinicznie dawki), ale nie po wielokrotnym podawaniu klinicznie zalecanej aktywności 55 kBq na kg masy ciała raz na 4 tygodnie przez 6 miesięcy. Dokładny mechanizm indukcji odwarstwienia siatkówki jest nieznany, ale dane z piśmiennictwa sugerują, że rad jest swoiście wychwytywany w błonie odblaskowej (*tapetum lucidum*) psiego oka. Ponieważ u ludzi nie występuje błona odblaskowa, znaczenie kliniczne tego stwierdzenia dla ludzi jest nieokreślone. W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku odwarstwienia siatkówki.

Nie zaobserwowano zmian histologicznych w narządach zaangażowanych w wydalanie dichlorku radu-223.

Kostniakomięsaki, znany skutek stosowania radionuklidów ukierunkowanych na kości, obserwowano po klinicznie istotnych dawkach u szczurów 7 – 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Kostniakomięsaków nie obserwowano w badaniach na psach. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Xofigo nie zgłoszono żadnego przypadku wystąpienia kostniakomięsaka. Ryzyko rozwoju kostniakomięsaków u pacjentów po narażeniu na rad-223 jest obecnie nieznane. Obecność zmian nowotworowych, innych niż kostniakomięsaki, była również zgłaszana w dłużej trwających (12 do 15 miesięcy) badaniach toksyczności u szczurów (patrz punkt 4.8).

Embriotoksyczność / Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na rozród i rozwój. Ogólnie radionuklidy wykazują wpływ na rozród i rozwój.

Zaobserwowano minimalną liczbę nieprawidłowych spermatocytów w kilku kanalikach nasiennych w jądrach szczurów po jednorazowym podaniu ≥ 2270 kBq/kg masy ciała dichlorku radu-223 (≥ 41 -krotność zalecanej klinicznie aktywności). Jądra wydawały się poza tym pracować prawidłowo, a najądrza wykazywały prawidłową zawartość spermatocytów. U samic szczurów obserwowano polipy maciczne (zrąb endometrium) po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu ≥ 359 kBq/kg masy ciała dichlorku radu-223 (≥ 6,5 -krotność zalecanej klinicznie aktywności).

Ponieważ rad-223 ulega dystrybucji głównie do kości, potencjalne ryzyko wystąpienia toksycznego wpływu na gonady męskie u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego jest bardzo małe, ale nie można go wykluczyć (patrz punkt 4.6).

Genotoksyczność / Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań potencjału mutagennego i rakotwórczego produktu leczniczego Xofigo. Ogólnie radionuklidy są uważane za genotoksyczne i rakotwórcze.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

Nie zaobserwowano znamiennego działania na ważne życiowo układy narządowe, tzn. układ sercowo-naczyniowy (u psów), oddechowy lub ośrodkowy układ nerwowy (u szczrów), po podaniu pojedynczej aktywności 497 do 1100 kBq na kg masy ciała (9- [pies] do 20-krotność [szczur] zalecanej klinicznie aktywności).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Kwas solny, rozcieńczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Radiofarmaceutyki należy przechowywać zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutylowej pokrytym lub niepokrytym folią z kopolimeru etylenu z tetrafluoroetylenem (ETFE) z aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 6 mL roztworu do wstrzykiwań.

Fiolka jest przechowywana w pojemniku ołowianym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne ostrzeżenia

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważniony personel w wyznaczonych placówkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przenoszenie i usuwanie odpadów produktu leczniczego Xofigo są przedmiotem przepisów prawnych i (lub) odpowiednich pozwoleń właściwej oficjalnej instytucji.

Radiofarmaceutyki powinny być stosowane w sposób spełniający zarówno wymagania bezpieczeństwa w zakresie promieniowania, jak i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Ochrona radiologiczna

Promieniowanie gamma związane z rozpadem radu-223 i jego produktami rozpadu umożliwia pomiar radioaktywności produktu leczniczego Xofigo i wykrycie skażenia za pomocą standardowych urządzeń.

Podawanie radiofarmaceutyków powoduje zagrożenie dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem którego źródłem mogą być rozpryski moczu, kał, wymiociny itp. Dlatego należy podjąć środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z przepisami krajowymi i lokalnymi. Należy zachować ostrożność podczas używania wyposażenia takiego jak pasy przy łóżku szpitalnym, które mogą mieć kontakt z płynami ustrojowymi. Chociaż rad-223 jest głównie emiterem promieniowania alfa, promieniowanie gamma i beta jest związane z rozpadem radu-223 i jego radioaktywnymi izotopami będącymi produktami rozpadu. Narażenie na zewnętrzne promieniowanie jonizujące związane z przygotowaniem dawek dla pacjentów jest znacznie niższe w porównaniu z innymi preparatami radiofarmaceutycznymi do celów terapeutycznych, ponieważ podana radioaktywność będzie zazwyczaj wynosić poniżej 8 MBq. Jednak zgodnie z zasadą ALARA (ang. *As Low As Reasonably Achievable*) w celu minimalizacji narażenia na promieniowanie jonizujące zalecane jest ograniczenie czasu spędzanego w obszarach napromieniania do minimum, maksymalizacja odległości do źródeł promieniowania jonizującego i stosowanie odpowiedniego ekranowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki radiofarmaceutyku lub odpadki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Wszystkie materiały używane w związku z przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Xofigo należy traktować jako odpady radioaktywne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/873/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Obliczenie pochłoniętej dawki promieniowania jonizującego wykonano na podstawie klinicznych danych biodystrybucji. Obliczenie pochłoniętych dawek wykonano przy użyciu OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **IN**ternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling), oprogramowania opartego na algorytmie Komisji ds. Terapeutycznych Dawek Promieniowania Wewnętrznego (ang. *Medical Internal Radiation Dose*, MIRD), powszechnie stosowanego dla uznanych radionuklidów emitujących promieniowanie beta i gamma. Dla radu-223, jako emitera głównie promieniowania alfa, przyjęto dodatkowe założenia dla jelita, szpiku kostnego czerwonego
i kości (komórek kościotwórczych), aby zapewnić jak najlepsze obliczenia dawki pochłoniętej dla produktu leczniczego Xofigo, uwzględniając jego obserwowaną biodrystrybucję i swoistą charakterystykę (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Obliczone pochłonięte dawki promieniowania jonizującego przez narządy

Narząd docelowy	Emisja promieniowania alfa[1] (Gy/MBq)	Emisja promieniowania beta (Gy/MBq)	Emisja promieniowania gamma (Gy/MBq)	Dawka całkowita (Gy/MBq)	Współczynnik zmienności (%)
Nadnercza	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Mózg	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Piersi	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Ściana DJG[2]	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Ściana jelita cienkiego	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Ściana żołądka	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Ściana GJG[3]	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Ściana serca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nerki	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Wątroba	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Płuca	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	--[4]
Mięsień	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Jajniki	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Trzustka	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Szpik kostny czerwony	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Komórki kościotwórcze	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Skóra	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Śledziona	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Jądra	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Grasica	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tarczyca	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Ściana pęcherza moczowego	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Macica	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Całe ciało	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

[1]Ponieważ nie zaobserwowano wychwytu radu-223 w większości tkanek miękkich, udział promieniowania alfa w całkowitej dawce w narządzie ustalono na zero dla tych narządów.

[2]DJG: dolne jelito grube

[3]GJG: górne jelito grube

[4] Dane dotyczące dawki pochłoniętej przez płuca oparte są o modelowanie na podstawie zbiorczych danych dotyczących aktywności we krwi pochodzących od wszystkich pacjentów.

Działania niepożądane o profilu hematologicznym, obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Xofigo, mają znacznie mniejszą częstość i stopień ciężkości niż te, których należałoby oczekiwać na podstawie obliczonych dawek pochłoniętych przez szpik kostny czerwony. Może być to związane z dystrybucją przestrzenną promieniowania cząstek alfa, prowadzącą do niejednorodnej dawki promieniowania dla szpiku kostnego czerwonego.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Produkt leczniczy należy ocenić wzrokowo przed użyciem. Produkt leczniczy Xofigo jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem i nie należy go stosować w przypadku stwierdzenia przebarwienia, zawartości stałych cząstek lub uszkodzonego pojemnika.

Produkt leczniczy Xofigo jest gotowym do użycia roztworem i nie należy go rozcieńczać ani mieszać z innymi roztworami.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Objętość do podania pacjentowi należy obliczyć za pomocą następujących danych:
- masa ciała pacjenta (kg)
- dawka (55 kBq/kg masy ciała)
- radioaktywności radiofarmaceutyku (1100 kBq/mL) w dniu kalibracji. Data kalibracji jest podana na fiolce i na etykiecie pojemnika ołowianego.
- współczynnik korekcyjny liczby rozpadów (ang. *decay correction*, DK) w celu korekty dla rozpadu fizycznego radu-223. Tabela z podanymi współczynnikami DK jest dostarczona z każdą fiolką jako część broszury (poprzedzająca ulotkę dla pacjenta).

Radioaktywność w wydzielonej objętości należy potwierdzić pomiarem w prawidłowo skalibrowanym kalibratorze dawek.

Objętość całkowitą do podania pacjentowi oblicza się w następujący sposób:

$$\textbf{Objętość do podania (mL)} = \frac{\textbf{Masa ciała (kg)} \times \textbf{dawka (55 kBq/kg masy ciała)}}{\textbf{Współczynnik DK} \times \textbf{1100 kBq/mL}}$$

Wszelkie niewykorzystane resztki radiofarmaceutyku lub odpadki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym radiofarmaceutyku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norway

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki randomizowanego, otwartego, wieloośrodkowego badania fazy IV zgodnie z uzgodnionym protokołem w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania radu–223 w zatwierdzonym wskazaniu, w szczególności ryzyka złamań, ryzyka powstania przerzutów trzewnych i do węzłów chłonnych. Protokół powinien przewidywać stratyfikowaną randomizację pacjentów według całkowitych stężeń frakcji kostnej fosfatazy zasadowej (ALP).	2. kwartał 2026 r.
Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania biodystrybucji fazy I zgodnie z uzgodnionym protokołem w celu dalszego scharakteryzowania korelacji między zaawansowaniem choroby, dawką i dystrybucją radu–223 w przerzutach do kości w porównaniu z obszarami kości zmienionymi chorobowo (np. osteoporoza) w porównaniu z kośćmi o prawidłowej strukturze.	1. kwartał 2026 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POJEMNIK OŁOWIANY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofigo 1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań
dichlorek radu Ra-223

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mL roztworu zawiera 1100 kBq dichlorku radu Ra-223 (dichlorek radu-223), co odpowiada 0,58 ng radu-223 w dniu kalibracji.
Każda fiolka zawiera 6 mL roztworu (6,6 MBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań, sodu cytrynian, sodu chlorek, kwas chlorowodorowy. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 mL
1100 kBq/mL o godz. 12 (CET) w dniu kalibracji: [DD/MM/RRRR]
6,6 MBq/fiolkę o godz. 12 (CET) w dniu kalibracji: [DD/MM/RRRR]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

[Logo Bayer]

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/873/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nie dotyczy.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xofigo 1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań
dichlorek radu Ra-223
Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6 mL
6,6 MBq/fiolkę o godz. 12 (CET) w dniu kalibracji: [DD/MM/RRRR]

6. INNE



[Bayer logo]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xofigo 1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań
dichlorek radu Ra-223

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza specjalisty medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi specjaliście medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xofigo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Xofigo
3. Jak stosować lek Xofigo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xofigo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xofigo i w jakim celu się go stosuje

Lek ten zawiera substancję czynną dichlorek radu Ra-223 (dichlorek radu-223).

Lek Xofigo jest stosowany do leczenia dorosłych z zaawansowanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch innych terapii przeciwnowotworowych za wyjątkiem terapii utrzymujących zmniejszone stężenie męskich hormonów (terapia hormonalna) lub którzy nie mogą przyjąć jakiegokolwiek innego leczenia przeciwnowotworowego. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego to rak gruczołu krokowego (gruczoł męskiego układu rozrodczego), który nie reaguje na leczenie powodujące zmniejszenie stężenia męskich hormonów płciowych. Lek Xofigo jest stosowany tylko jeśli wystąpiły przerzuty do kości powodujące objawy (np. ból), ale nie ma oznak rozsiewu choroby do innych narządów wewnętrznych.

Lek Xofigo zawiera radioaktywną substancję czynną rad-223, który naśladuje wapń występujący w kościach. Po podaniu pacjentowi, rad-223 dociera do kości, gdzie występują przerzuty raka i emituje cząstki alfa (rodzaj promieniowania jonizującego o małym zasięgu), które niszczą otaczające komórki rakowe.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Xofigo

Kiedy nie przyjmować leku Xofigo

- jednocześnie z lekami zawierającymi abirateron i prednizon/prednizolon (jeżeli są one stosowane jednocześnie w leczeniu raka gruczołu krokowego)

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed otrzymaniem leku Xofigo należy omówić to z lekarzem.
- Leku Xofigo nie wolno podawać w połączeniu z lekami zawierającymi abirateron i prednizon/prednizolon z powodu możliwego zwiększenia ryzyka złamania kości lub wystąpienia zgonu. Dodatkowo istnieje niepewność co do działania leku Xofigo w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje już jeden z tych leków.
- Jeśli pacjent planuje przyjmować lek Xofigo po leczeniu abirateronem i prednizonem/prednizolonem, należy odczekać 5 dni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xofigo.
- Jeśli pacjent planuje przyjmować inne leki przeciwnowotworowe po leczeniu lekiem Xofigo, należy odczekać co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Lek Xofigo nie jest zalecany, jeśli przerzuty raka do kości nie wywołują objawów, takich jak ból.
- Lek Xofigo może prowadzić do zmniejszenia się liczby komórek krwi i płytek krwi. **Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdą kolejną dawką lekarz zleci wykonanie badań krwi.** W zależności od wyników takich badań lekarz zdecyduje, czy można rozpocząć leczenie, czy można je kontynuować lub czy konieczne jest jego odłożenie lub przerwanie.
- Jeśli u pacjenta występuje **zmniejszenie wytwarzania komórek krwi w szpiku kostnym**, np. jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię (inne leki służące do niszczenia komórek rakowych) i (lub) radioterapię, może być w grupie zwiększonego ryzyka i lekarz zastosuje wtedy lek Xofigo z zachowaniem ostrożności.
- W przypadku rozległych przerzutów do kości, u pacjenta może wystąpić większe prawdopodobieństwo zmniejszenia się liczby komórek i płytek krwi, dlatego lekarz zastosuje lek Xofigo z zachowaniem ostrożności.
- Dostępne ograniczone dane nie wskazują istotnej różnicy w produkcji komórek krwi u pacjentów otrzymujących chemioterapię po leczeniu lekiem Xofigo w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli leczeni lekiem Xofigo.
- Nie ma danych dotyczących stosowania leku Xofigo u pacjentów z **chorobą Leśniowskiego-Crohna** (długotrwała choroba zapalna jelit) i z **wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy** (długotrwały stan zapalny jelita grubego). Ponieważ lek Xofigo jest wydalany z kałem, może dojść do wystąpienia ostrego zapalenia jelit. Dlatego jeśli pacjent choruje z powodu powyższych stanów, lekarz starannie rozważy leczenie lekiem Xofigo u takiego pacjenta.
- Jeśli u pacjenta występuje nieleczony **ucisk rdzenia kręgowego** lub jeśli uznawane jest za prawdopodobne, że u pacjenta rozwija się ucisk rdzenia kręgowego (ucisk na nerwy rdzenia kręgowego, który może być spowodowany nowotworem lub inną zmianą), lekarz będzie najpierw leczyć tę chorobę za pomocą standardowego leczenia przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia lekiem Xofigo.
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje **osteoporoza** lub znane zwiększone ryzyko złamań (np. **niedawne złamanie kości, łamliwość**) lub pacjent przyjmuje lub przyjmował **steroidy** (np. prednizon/prednizolon). U pacjenta może występować większe ryzyko złamań kości. Lekarz może przepisać pacjentowi lek zapobiegający złamaniom kości przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia lekiem Xofigo.
- Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek **nowe lub nietypowe dolegliwości bólowe** lub **obrzęk w okolicach kości** przed, w trakcie lub po leczeniu lekiem Xofigo.
- Jeśli u pacjenta dojdzie do **złamania kości**, lekarz ustabilizuje najpierw złamaną kość przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia lekiem Xofigo.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował bisfosfoniany lub otrzymywał chemioterapię przed leczeniem lekiem Xofigo. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (martwica tkanek w kości szczęki, którą obserwowano głównie u pacjentów leczonych bisfosfonianami) (patrz punkt 4).
- Lek Xofigo przyczynia się do ogólnego długoterminowego, skumulowanego narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może zwiększyć ryzyko rozwoju raka (zwłaszcza raka kości i białaczki) oraz rozwoju wad wrodzonych. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez lek Xofigo.

Lekarz zbada stan kości pacjenta przed podjęciem decyzji o tym, czy pacjentowi można podać lek Xofigo. W trakcie leczenia oraz przez 2 lata po rozpoczęciu leczenia lekiem Xofigo lekarz będzie stale monitorować stan kości pacjenta.

Dzieci i młodzież
Lek ten nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży.

Lek Xofigo a inne leki
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami.

Leku Xofigo nie wolno podawać w połączeniu z abirateronem i prednizonem/prednizolonem z powodu możliwego zwiększenia ryzyka złamania kości lub wystąpienia zgonu. Dodatkowo istnieje niepewność co do działania leku Xofigo w połączeniu z innymi lekami systemowymi stosowanymi w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje już jeden z tych leków.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował bisfosfoniany lub inne leki o działaniu ochronnym na kości lub steroidy (np. prednizon/prednizolon) przed rozpoczęciem leczenia. U pacjenta może występować większe ryzyko złamań kości.

Jeśli pacjent przyjmuje wapń, fosforany i (lub) witaminę D, lekarz starannie rozważy potrzebę przerwania przyjmowania tych substancji przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xofigo.

Brak danych dotyczących **stosowania leku Xofigo w tym samym czasie co chemioterapii** (innych leków służących do zabijania komórek rakowych).

Lek Xofigo i chemioterapia stosowane razem mogą nasilać zmniejszenie liczby komórek krwi i płytek krwi. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią
Lek Xofigo nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet i nie wolno go podawać kobietom, które są w ciąży lub przypuszczają, że mogą być w ciąży, lub karmią piersią.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę, zalecane jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia lekiem Xofigo.

Płodność
Istnieje ryzyko, że promieniowanie jonizujące związane z działaniem leku Xofigo mogłoby mieć szkodliwe wpływ na płodność. Należy omówić z lekarzem, jaki może mieć to wpływ na pacjenta, zwłaszcza jeśli pacjent planuje posiadanie dzieci w przyszłości. Pacjenci mogą chcieć zasięgnąć porady na temat pobrania nasienia do przechowania przed rozpoczęciem leczeniem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, że lek Xofigo będzie mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Lek Xofigo zawiera sód
W zależności od podanej objętości lek ten może zawierać do 54 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) na dawkę. Odpowiada to 2,7 % zalecanej maksymalnej dawki dobowej sodu dla dorosłych.

3. Jak stosować lek Xofigo

Istnieją surowe przepisy dotyczące stosowania, przygotowania i usuwania takich leków jak Xofigo. Będzie on stosowany tylko w specjalnie kontrolowanych ośrodkach. Radiofarmaceutyk ten będzie stosowany i

podawany pacjentowi tylko przez osoby wyszkolone i wykwalifikowane do jego bezpiecznego stosowania. Osoby takie zachowają szczególną ostrożność w celu bezpiecznego używania tego radiofarmaceutyku i będą informować pacjenta o swoich działaniach.

Dawka otrzymywana przez pacjenta jest zależna od jego masy ciała. Lekarz specjalista medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg obliczy potrzebną ilość leku Xofigo do zastosowania w indywidualnym przypadku. Zalecana ilość do podania to 55 kBq (bekerel, jednostka miary stosowana do określania radioaktywności) leku Xofigo na kilogram masy ciała pacjenta.
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy lub jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

Jak podawany jest lek Xofigo i przebieg zabiegu
Lek Xofigo jest wstrzykiwany powoli igłą do jednej z żył (dożylnie). Członek fachowego personelu medycznego przepłucze cewnik lub kaniulę do wkłucia dożylnego roztworem chlorku sodu przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu.

Czas trwania leczenia
- Lek Xofigo podawany jest raz na 4 tygodnie, łącznie w 6 wstrzyknięciach.
- Nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Xofigo dla więcej niż 6 wstrzyknięć.

Po podaniu leku Xofigo
Należy zachować ostrożność podczas używania przedmiotów takich jak pościel, które mogą mieć kontakt z płynami ustrojowymi (takimi jak mocz, kał, wymiociny itp.). Lek Xofigo jest wydalany głównie z kałem. Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności po otrzymaniu tego leku. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Xofigo
Jest mało prawdopodobne, aby doszło do przedawkowania leku.
Jednak w przypadku nieumyślnego przedawkowania lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie wspomagające i zbada pacjenta w kierunku zmian liczby krwinek i objawów żołądkowo-jelitowych (np. biegunki, nudności, wymiotów).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Xofigo należy zwrócić się do lekarza specjalistę medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących lek Xofigo są:
- **zmniejszenie liczby płytek krwi** (małopłytkowość)
- **zmniejszenie liczby neutrofili, rodzaju białych krwinek** (neutropenia, która może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia).

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent zauważy następujące objawy, ponieważ mogą one być oznakami małopłytkowości lub neutropenii (patrz powyżej):
- **nadmierna skłonność do powstawania siniaków**,
- większe niż normalnie **krwawienie** po urazie,
- **gorączka**
- lub częstsze występowanie **infekcji**.

Lekarz zleci wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wstrzyknięciem w celu skontrolowania liczby krwinek i płytek krwi (patrz również punkt 2).

Najczęstsze działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lek Xofigo (bardzo częste [mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób]) to:
- **biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi), złamanie kości.**

Ryzyko odwodnienia: należy poinformować lekarza, jeżeli wystąpią jakiekolwiek z następujących objawów: zawroty głowy, zwiększone pragnienie, rzadsze oddawanie moczu lub sucha skóra, ponieważ objawy te mogą oznaczać odwodnienie, Aby uniknąć odwodnienia ważne jest picie dużej ilości płynów.

Inne możliwe działania niepożądane są wymienione poniżej według prawdopodobieństwa ich występowania:

Często *(mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób*)
- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia)
- zmniejszenie liczby neutrofili, rodzaju białych krwinek (neutropenia, która może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia)
- zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie skóry [rumień], ból i obrzęk)

Niezbyt często *(mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób*)
- zmniejszenie liczby limfocytów, rodzaju białych krwinek (limfopenia).
- osłabienie stanu kości (osteoporoza)

Lek Xofigo przyczynia się do ogólnego długoterminowego, skumulowanego narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie może zwiększać ryzyko rozwoju raka i nieprawidłowości wrodzonych (zwłaszcza raka kości i białaczki). W badaniach klinicznych z okresem obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka spowodowanego przez lek Xofigo.

Jeśli u pacjenta występują objawy takie jak ból, obrzęk, drętwienie szczęki, „uczucie ciężkiej szczęki" lub utrata czucia należy zgłosić się do lekarza. U pacjentów leczonych lekiem Xofigo stwierdzono przypadki martwicy kości szczęki (obumarcie tkanki kości szczęki), które obserwowano głównie u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Przypadki te były obserwowane tylko u pacjentów otrzymujących bisfosfoniany przed lub w tym samym czasie co leczenie lekiem Xofigo lub chemioterapię przed lekiem Xofigo.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xofigo

Pacjent nie musi przechowywać tego leku. Lek ten jest przechowywany pod nadzorem specjalisty w odpowiednich pomieszczeniach. Radiofarmaceutyki należy przechowywać zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:
Nie stosować leku Xofigo po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pojemniku ołowianym.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Nie należy stosować leku Xofigo w przypadku przebarwienia, zawartości stałych cząstek lub uszkodzonego pojemnika.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xofigo

Substancją czynną leku jest dichlorek radu Ra 223 (dichlorek radu-223).

Każdy mL roztworu zawiera 1100 kBq dichlorku radu-223, co odpowiada 0,58 ng radu-223 w dniu kalibracji.

Każda fiolka zawiera 6 mL roztworu (6600 kBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji).

Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, sodu cytrynian, sodu chlorek i rozcieńczony kwas chlorowodorowy (więcej informacji o sodzie, patrz koniec punktu 2).

Jak wygląda lek Xofigo i co zawiera opakowanie

Lek Xofigo jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Jest dostarczany w bezbarwnej fiolce szklanej z szarym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem. Fiolka zawiera 6 mL roztworu. Fiolka jest przechowywana w pojemniku ołowianym.

Podmiot odpowiedzialny
Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca
Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norway.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел. +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel.:+36 14 87-41 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23–799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kompletna ChPL produktu leczniczego Xofigo jest częścią niniejszej broszury w celu zapewnienia pracownikom opieki zdrowotnej innych dodatkowych informacji naukowych i praktycznych o podawaniu i stosowaniu tego preparatu radiofarmaceutycznego.