

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

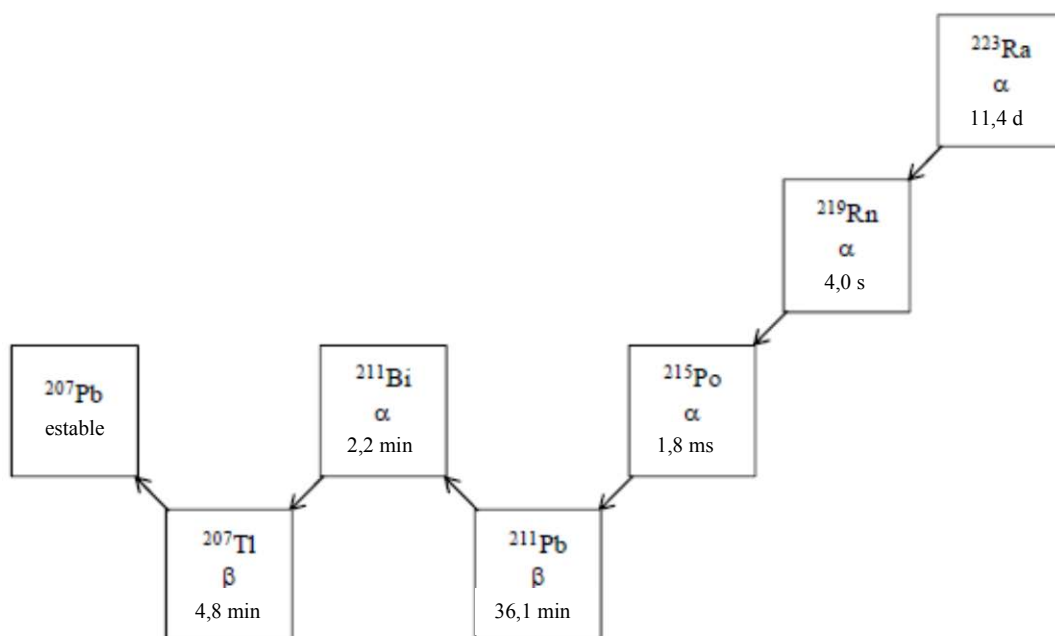
Cada ml de solución contiene 1100 kBq de dicloruro de radio Ra 223 (dicloruro de radio-223 (^{223}Ra), correspondientes a 0,58 ng de radio-223 (^{223}Ra) en la fecha de calibración. El radio está presente en la solución en forma de ión libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de dicloruro de radio-223 (^{223}Ra) en la fecha de calibración).

El radio-223 (^{223}Ra) es un emisor de partículas alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La actividad específica del radio-223 (^{223}Ra) es de 1,9 MBq/ng.

La desintegración en seis etapas del radio-223 (^{223}Ra) a plomo-207 (^{207}Pb) ocurre a través de radionucleidos hijos de corto periodo y se acompaña de diversas emisiones alfa, beta y gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión. La fracción de energía emitida por el radio-223 (^{223}Ra) y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energías de 5,0-7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (energías medias de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01-1,27 MeV).

Figura 1: Cadena de desintegración del radio-223 (^{223}Ra) con sus periodos de semidesintegración y modo de desintegración:



Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 0,194 mmol (equivalentes a 4,5 mg) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución isotónica, transparente e incolora, con un pH comprendido entre 6,0 y 8,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xofigo está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

4.2 Posología y forma de administración

Xofigo debe ser administrado únicamente por personas autorizadas para manejar radiofármacos en entornos clínicos designados (ver sección 6.6) y tras la evaluación del paciente por un médico cualificado.

Posología

La pauta posológica de Xofigo es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de más de 6 inyecciones de Xofigo.

Para información detallada sobre el cálculo del volumen que se debe administrar, ver sección 12.

Edad avanzada

En términos generales no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los de edades más jóvenes (< 65 años) en el estudio de fase III.

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en los pacientes con insuficiencia hepática.

Dado que el radio-223 no se metaboliza en el hígado ni se elimina por vía biliar, no se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética del dicloruro de radio-223.

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En el estudio clínico de fase III, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCR]: 50 a 80 ml/min) y los de función renal normal. Se dispone de datos limitados para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR: 30 a 50 ml/min). No se dispone de datos para los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min) o nefropatía terminal.

No obstante, dado que la excreción urinaria es mínima y la principal vía de eliminación son las heces, no se prevé que la insuficiencia renal afecte a la farmacocinética del dicloruro de radio-223.

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para este medicamento en la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata.

Forma de administración

Xofigo es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante inyección lenta (generalmente de hasta 1 minuto de duración).

La vía o cánula de acceso intravenoso debe lavarse con solución isotónica inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) antes y después de la inyección de Xofigo.

Para instrucciones adicionales sobre el uso del medicamento, ver las secciones 6.6 y 12.

4.3 Contraindicaciones

No se conocen contraindicaciones para el uso de Xofigo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supresión de la médula ósea

Se ha notificado supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia, en pacientes tratados con Xofigo (ver sección 4.8).

Por lo tanto, debe realizarse una evaluación hematológica a los pacientes en la situación basal y antes de cada dosis de Xofigo. Antes de la primera administración, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser $\geq 1,5 \times 10^9/l$, el recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$ y la hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl. Antes de las siguientes administraciones, el ANC debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$ y el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. En caso de que no se observe una recuperación de estos valores en un plazo de 6 semanas después de la última administración de Xofigo, a pesar de la aplicación de tratamiento de soporte estándar, solo se continuará el tratamiento con Xofigo tras una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo.

Debe tratarse con precaución a los pacientes con datos indicativos de reserva medular ósea comprometida, por ejemplo después de la administración previa de tratamiento con quimioterapia citotóxica y/o radioterapia (EBRT) o pacientes con cáncer de próstata con infiltración difusa avanzada del hueso (EOD4; “superscan”). Durante un estudio de fase III, se ha observado en estos pacientes un aumento de la incidencia de reacciones adversas hematológicas como neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.8).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la quimioterapia citotóxica realizada después del tratamiento con Xofigo. Existen datos limitados que indican que los pacientes que recibieron quimioterapia después de Xofigo tenían un perfil hematológico similar en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia después de placebo (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Debido a la excreción fecal de Xofigo, la radiación puede conducir al empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria aguda. Xofigo sólo debe ser administrado después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria aguda.

Compresión de la médula espinal

En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, debe completarse la aplicación del tratamiento de soporte estándar que esté clínicamente indicado antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Fracturas óseas

En los pacientes con fracturas óseas, debe procederse a la estabilización ortopédica de las fracturas antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Osteonecrosis mandibular

No se puede excluir un aumento del riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular (ONJ) en pacientes tratados con bifosfonatos y Xofigo. En el estudio de fase III, se han notificado casos de ONJ en 0,67% de los pacientes (4/600) en el grupo de Xofigo en comparación con 0,33% de los pacientes (1/301) en el grupo placebo. Sin embargo, todos los pacientes con ONJ también fueron expuestos a los bifosfonatos de forma previa o concomitante (por ejemplo, ácido zoledrónico) y a quimioterapia previa (por ejemplo, docetaxel).

Neoplasias malignas secundarias

Xofigo contribuye a la exposición del paciente a la radiación acumulada global a largo plazo. Por lo tanto, la exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un incremento del riesgo de cáncer y de anomalías hereditarias. En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Toxicidad gastrointestinal

Xofigo aumenta la incidencia de diarrea, náuseas, y vómitos (ver sección 4.8) lo cual puede conllevar a una deshidratación. La ingesta oral y el estado de los líquidos de los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que experimenten diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos. Los pacientes que presenten señales o síntomas de deshidratación o hipovolemia deben ser tratados rápidamente.

Excipientes con efecto conocido

En función del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 2,35 mmol (54 mg) de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones clínicas.

Dado que no pueden excluirse interacciones con calcio y fosfato, unos días antes de empezar el tratamiento con Xofigo, debe considerarse interrumpir suplementos con estas sustancias y/o vitamina D.

La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). No se ha establecido la seguridad y eficacia de la quimioterapia concomitante con Xofigo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Métodos anticonceptivos en hombres

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Xofigo.

Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociados con la radiación, debe aconsejarse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Xofigo y hasta 6 meses después del mismo.

Embarazo y lactancia

Xofigo no está indicado en las mujeres. Xofigo no debe utilizarse en las mujeres que están, o podrían estar, embarazadas o en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos en humanos relativos al efecto de Xofigo sobre la fertilidad.

Basándose en los estudios en animales, existe un riesgo potencial de que la radiación emitida por Xofigo pueda causar efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Los pacientes hombres deben solicitar consejo sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos que indiquen ni se prevé que Xofigo afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Xofigo se basa en los datos procedentes de 600 pacientes tratados con Xofigo en el estudio de fase III.

Las reacciones adversas **más frecuentemente** observadas ($\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Xofigo fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

Las reacciones adversas **más graves** fueron trombocitopenia y neutropenia (ver sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Xofigo se indican en la siguiente tabla (ver Tabla 1), donde aparecen clasificadas por el sistema de clasificación de órganos. Se emplea el término MedDRA más apropiado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y condiciones relacionadas.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se clasifican conforme a sus frecuencias. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

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

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Xofigo

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, Pancitopenia, Leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia y neutropenia

El 11,5% de los pacientes tratados con Xofigo y el 5,6% de los tratados con placebo presentaron trombocitopenia (de todos los grados). Se observó trombocitopenia de grados 3 y 4 en el 6,3% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 2% de los tratados con placebo (ver sección 4.4). En conjunto, la frecuencia de la trombocitopenia de grados 3 y 4 fue más baja en los pacientes que no habían recibido previamente docetaxel (el 2,8% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,8% en los tratados con placebo) que en los que sí lo habían recibido (el 8,9% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 2,9% en los tratados con placebo). En el EOD4 ("superscan") de los pacientes, se notificó trombocitopenia (todos los grados) en el 19,6% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 5,9% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Se notificó neutropenia (de todos los grados) en el 5% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 1% de los tratados con placebo. Se observó neutropenia de grados 3 y 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 0,7% de los tratados con placebo. En conjunto, la frecuencia de la neutropenia de grados 3 y 4 fue más baja en los pacientes que no habían recibido previamente docetaxel (el 0,8% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,8% en los tratados con placebo) que en los que sí lo habían recibido (el 3,2% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,6% en los tratados con placebo).

En un estudio de fase I, los niveles mínimos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas se produjeron 2 a 3 semanas después de la administración intravenosa de una dosis única de Xofigo.

Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección de grados 1 y 2, como eritema, dolor y tumefacción, en el 1,2% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 0% de los tratados con placebo.

Neoplasias malignas secundarias

Xofigo contribuye a la exposición del paciente a la radiación acumulada global a largo plazo. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un incremento del riesgo de cáncer y de anomalías hereditarias. En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosificación inadvertida de Xofigo durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis inadvertida, deben emprenderse medidas de apoyo generales que incluyan la monitorización de posibles efectos tóxicos hematológicos y gastrointestinales.

En un ensayo clínico de fase I se evaluaron dosis únicas de Xofigo de una actividad de hasta 276 kBq por kg de peso corporal y no se observaron efectos tóxicos limitantes de la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofarmacéuticos terapéuticos, varios, código ATC: V10XX03

Mecanismo de acción

Xofigo es un agente terapéutico farmacológico emisor de partículas alfa.

Su fracción activa radio-223 (^{223}Ra) (en forma de dicloruro de radio-223 (^{223}Ra)) se mimetiza con el calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa ($80 \text{ keV}/\mu\text{m}$) genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico. Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos también contribuyen a la eficacia *in vivo*. El alcance de las partículas alfa emitidas por el radio-223 (^{223}Ra) es menor de $100 \mu\text{m}$ (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.

Efectos farmacodinámicos

En comparación con el placebo, se observó una diferencia significativa a favor de Xofigo para los cinco biomarcadores séricos de recambio óseo investigados en un estudio aleatorizado de fase II (marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina ósea [ALP], ALP total y propéptido aminoterminal del procolágeno I N [PINP]; marcadores de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal de los enlaces cruzados del colágeno tipo I / telopéptido carboxiterminal de los enlaces cruzados del colágeno tipo I sérico [S-CTX-I] y C-telopéptido de los enlaces cruzados del colágeno tipo I [ICTP]).

Electrofisiología cardíaca / Prolongación QT

No se observaron efectos de prolongación del QTc tras una inyección intravenosa de Xofigo en comparación con placebo en un subgrupo de 29 pacientes en el estudio fase III (ALSYMPCA).

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia clínica de Xofigo se evaluó en un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego y de dosis múltiples (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales y linfadenopatía maligna de más de 3 cm.

La variable principal de la eficacia fue la supervivencia global. Las variables principales secundarias incluyeron el tiempo hasta la aparición de eventos óseos sintomáticos (SSE), el tiempo hasta la progresión de la fosfatasa alcalina total (ALP), el tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), la respuesta de la ALP total y normalización de la ALP total.

En la fecha de corte del análisis intermedio planificado con antelación (análisis de confirmación), se aleatorizó a un total de 809 pacientes en una proporción 2:1 a recibir Xofigo $55 \text{ kBq}/\text{kg}$ por vía intravenosa cada 4 semanas durante 6 ciclos ($N=541$) más el mejor tratamiento de soporte estándar o un placebo de características concordantes más el mejor tratamiento de soporte estándar ($N=268$). Entre el mejor tratamiento de soporte estándar se encontraba, p. ej., radioterapia de haz externo local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketoconazol.

Se realizó un análisis descriptivo actualizado de la seguridad y la supervivencia global en 921 pacientes aleatorizados antes de llevar a cabo el cruce (es decir, de ofrecer a los pacientes del grupo placebo la posibilidad de recibir tratamiento con Xofigo).

Las características demográficas y patológicas basales (población del análisis intermedio) eran similares entre los grupos tratados con Xofigo y con placebo y se indican a continuación para Xofigo:

- la edad media de los pacientes era 70 años (intervalo de 49 a 90 años).
- el 87% de los pacientes inscritos presentaban una puntuación de estado funcional del ECOG de 0-1.
- el 41% recibían bisfosfonatos.
- el 42% de los pacientes no habían recibido docetaxel con anterioridad porque no se habían considerado candidatos adecuados al tratamiento con dicho fármaco o lo habían rechazado.
- el 46% de los pacientes no presentaban dolor o éste era de grado 1 en la escala de la OMS (asintomáticos o levemente sintomáticos) y el 54% presentaban dolor de grado 2-3 en la escala de la OMS.
- el 16% de los pacientes tenían < 6 metástasis óseas, el 44% entre 6 y 20 metástasis óseas y el 40% más de 20 metástasis óseas o superscan.

Durante el periodo de tratamiento, el 83% de los pacientes recibieron agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y el 21% recibieron antiandrógenos de manera concomitante.

Los resultados tanto del análisis intermedio como del actualizado mostraron que la supervivencia global era significativamente mayor en los pacientes tratados con Xofigo más el mejor tratamiento de soporte estándar que en los pacientes tratados con placebo más el mejor tratamiento de soporte estándar (ver la Tabla 2 y la Figura 2). Se observó una mayor tasa de muertes no relacionadas con el cáncer de próstata en el grupo placebo (26/541, 4,8% en el grupo Xofigo en comparación con 23/268, 8,6% en el grupo placebo).

Tabla 2: Resultados de supervivencia del estudio de fase III ALSYMPCA

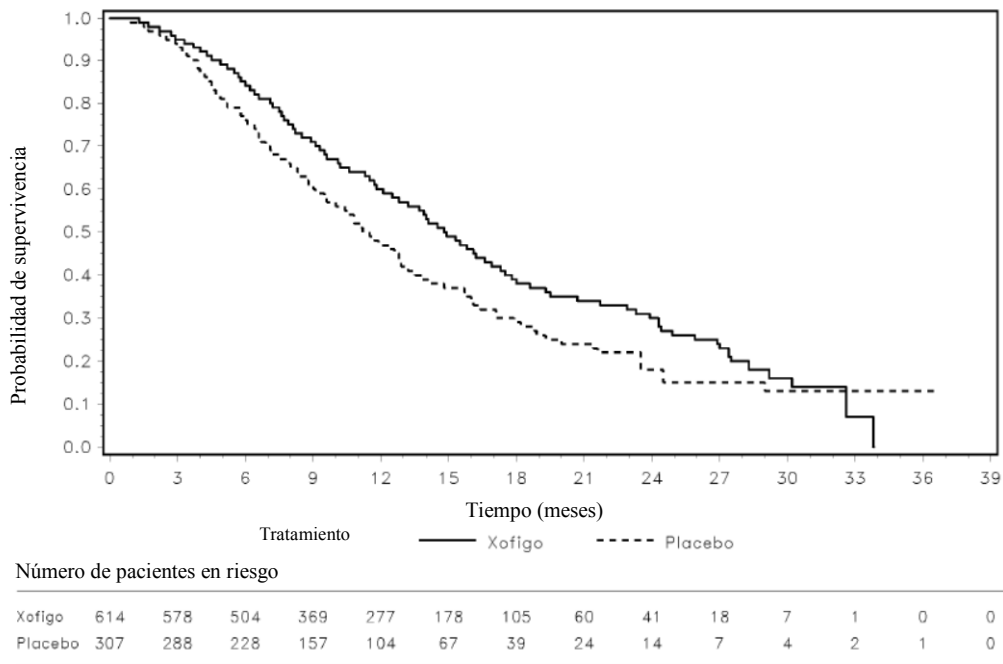
	Xofigo	Placebo
Análisis intermedio	N = 541	N = 268
Número (%) de muertes	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana de la supervivencia global (meses) (IC del 95%)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Hazard ratio ^b (IC del 95%)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Valor de p ^a (bilateral)	0,00185	
Análisis actualizado	N = 614	N = 307
Número (%) de muertes	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana de la supervivencia global (meses) (IC del 95%)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Hazard ratio ^b (IC del 95%)	0,695 (0,581 – 0,832)	

IC = intervalo de confianza

^a El estudio de fase 3 ALSYMPCA se detuvo por criterios de eficacia después del análisis intermedio. Dado que el análisis actualizado se facilita únicamente con fines descriptivos, no se indica un valor de p.

^b Hazard ratio (de Xofigo sobre el placebo) < 1 favorece a Xofigo.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis actualizado)



Los resultados del análisis intermedio y del análisis actualizado también mostraron una mejoría significativa en todas las variables principales secundarias para el grupo tratado con Xofigo en comparación con el tratado con placebo (ver Tabla 3). Los datos del tiempo transcurrido hasta la progresión de la ALP se vieron respaldados por una ventaja estadísticamente significativa con respecto a la normalización de la ALP y las respuestas de la ALP en la semana 12.

Tabla 3: Objetivos secundarios de la eficacia del estudio de fase III ALSYMPCA (análisis intermedio)

		Incidencia		Análisis del tiempo transcurrido hasta los eventos (IC del 95%)			
		[n° (%) de pacientes]		[mediana del n° de meses]		Valor de p	
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Hazard ratio <1 favorece a Xofigo	
Eventos óseos sintomáticos relacionado con el esqueleto (SSE)	Objetivo de 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
	Radioterapia de haz externo para alivio del dolor	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Compresión de la médula espinal	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Intervención quirúrgica	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Fracturas óseas	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
Progresión de la ALP total^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
Progresión del 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 = fosfatasa alcalina; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; PSA = antígeno específico de la próstata; SSE = evento óseo sintomático

a Definido como la aparición de cualquiera de las siguientes circunstancias: radioterapia de haz externo para alivio del dolor o fractura patológica o compresión de la médula espinal o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor.

b No estimable debido a insuficientes eventos tras la mediana.

c Definida como un aumento $\geq 25\%$ en comparación con la situación basal/nivel mínimo.

d Definida como un aumento $\geq 25\%$ y un aumento en el valor absoluto ≥ 2 ng/ml en comparación con la situación basal/nivel mínimo.

Análisis de la supervivencia por subgrupos

El análisis de la supervivencia por subgrupos mostró un beneficio uniforme en cuanto a supervivencia para el tratamiento con Xofigo, independientemente de la fosfatasa alcalina total (ALP), el uso de bisfosfonatos en el estado basal y el uso previo de docetaxel.

Calidad de vida

En el estudio de fase III ALSYMPCA, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante cuestionarios específicos: el EQ-5D (instrumento genérico) y el FACT-P (instrumento específico para el cáncer de próstata). Ambos grupos experimentaron una pérdida de la calidad de vida. En comparación con placebo, la disminución de la calidad de vida fue más lenta para Xofigo durante el período de tratamiento, medida por el índice de puntuación de utilidad EQ-5D (-0,040 frente a -0,109; $p = 0,001$); auto-reporte de la puntuación del estado de salud visual analógica (VAS) del EQ-5D (-2,661 frente a -5,860; $p = 0,018$) y la puntuación total FACT-P (-3,880 frente a -7,651; $p = 0,006$), pero no alcanzó diferencias mínimamente importantes ya publicadas. Existe evidencia limitada de que el retraso en la pérdida de la CVRS se extienda más allá del período de tratamiento.

Alivio del dolor

Los resultados del estudio de fase III ALSYMPCA en cuanto al tiempo transcurrido hasta la terapia de radiación de haz externo (EBRT) para el alivio del dolor y el hecho de que menos pacientes refirieron dolor óseo como acontecimiento adverso en el grupo tratado con Xofigo indican un efecto positivo sobre el dolor óseo.

Tratamiento posterior con sustancias citotóxicas

En el transcurso del estudio aleatorizado en proporción 2:1 ALSYMPCA, 93 (15,5%) pacientes del grupo tratado con Xofigo y 54 (17,9%) pacientes del grupo tratado con placebo recibieron quimioterapia citotóxica en diversos momentos después del último tratamiento. No hubo diferencias apreciables en los valores analíticos hematológicos entre ambos grupos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xofigo en los diferentes grupos de la población pediátrica en el carcinoma de próstata (excluyendo rhabdomyosarcoma) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

Se han obtenido datos farmacocinéticos y de biodistribución y dosimetría en 3 estudios de fase I. Se obtuvieron datos farmacocinéticos de 25 pacientes con actividades comprendidas entre 51 y 276 kBq/kg. Se obtuvieron datos farmacocinéticos y de biodistribución y dosimetría de 6 pacientes con una actividad de 110 kBq/kg administrada en dos ocasiones con un intervalo de separación de 6 semanas y de 10 pacientes con una actividad de 55, 110 ó 221 kBq/kg.

Absorción

Xofigo se administra en forma de inyección intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

Distribución y captación orgánica

Tras la inyección intravenosa, el radio-223 (^{223}Ra) pasa rápidamente de la sangre y se incorpora principalmente en los huesos y las metástasis óseas o se excreta al intestino.

Quince minutos después de la inyección, alrededor del 20% de la actividad inyectada permaneció en la sangre. Al cabo de 4 horas, aproximadamente el 4% de la actividad inyectada permanecía en la sangre disminuyendo a menos del 1% a las 24 horas después de la inyección. El volumen de distribución fue mayor que el volumen sanguíneo, lo que indica una distribución a los compartimentos periféricos.

Diez minutos después de la inyección, se observó actividad en el hueso y el intestino. Cuatro horas después de la inyección, el porcentaje promedio de la dosis radioactiva presente en el hueso y el intestino fue aproximadamente 61% y 49% respectivamente.

No se observó una captación significativa en otros órganos como corazón, hígado, riñones, vejiga urinaria y bazo a las 4 horas después de la inyección.

Biotransformación

El radio-223 (^{223}Ra) es un isótopo que se desintegra y no se metaboliza.

Eliminación

La excreción fecal es la principal vía de eliminación del organismo. Aproximadamente un 5% se excreta con la orina y no hay datos indicativos de excreción hepato-biliar.

Las mediciones corporales totales 7 días después de la inyección (tras las correcciones por la desintegración) indican que una mediana del 76% de la actividad administrada se excretó del organismo. La velocidad de eliminación del dicloruro de radio-223 del tracto gastrointestinal se ve afectada por la alta variabilidad de la

velocidad de tránsito intestinal entre la población, con el intervalo normal de evacuación intestinal de una vez al día a una vez a la semana.

Linealidad / no linealidad

La farmacocinética del dicloruro de radio-223 (^{223}Ra) fue lineal en el intervalo de actividad investigado (51 a 276 kBq/kg).

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en niños y adolescentes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

En los estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en ratas, los principales hallazgos fueron disminución del incremento de peso corporal, cambios hematológicos, reducción de la fosfatasa alcalina sérica y hallazgos microscópicos en la médula ósea (agotamiento de las células hematopoyéticas, fibrosis), el bazo (hematopoyesis extramedular secundaria) y el hueso (agotamiento de los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos, lesiones osteofibrosas, disrupción/desorganización de la fisis/línea de crecimiento). Estos hallazgos guardaban relación con un deterioro de la hematopoyesis inducido por la radiación y con una reducción de la osteogénesis y comenzaron con la actividad más baja de 22 kBq por kg de peso corporal (0,4 veces la dosis clínicamente recomendada).

En perros, se observaron cambios hematológicos que comenzaron con la actividad más baja de 55 kBq/kg, la dosis clínicamente recomendada. También en perros, se observó mielotoxicidad limitante de la dosis tras una única administración de 497 kBq de dicloruro de radio-223 por kg de peso corporal (9 veces la actividad clínicamente recomendada).

Tras administrar repetidamente, la actividad clínicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal una vez cada 4 semanas durante 6 meses, dos perros desarrollaron fracturas pélvicas no desplazadas. Debido a la presencia de osteólisis de hueso trabecular en otras localizaciones óseas de los animales tratados en diferentes grados, no puede excluirse una fractura espontánea en el contexto de osteólisis. La relevancia clínica de estos datos es desconocida.

Se observó desprendimiento de retina en perros tras una inyección única de actividad de 166 y 497 kBq por kg de peso corporal (3 y 9 veces la dosis clínicamente recomendada), pero no tras la administración repetida de la actividad clínicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal una vez cada 4 semanas durante 6 meses. Se desconoce el mecanismo de inducción exacto del desprendimiento de retina, pero los datos bibliográficos sugieren que el radio se capta específicamente en el tapete lúcido del ojo canino. Dado que los seres humanos carecen de tapete lúcido, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos en humanos. No se ha notificado ningún caso de desprendimiento de retina en los ensayos clínicos.

No se observaron cambios histológicos en los órganos implicados en la excreción del dicloruro de radio-223 (^{223}Ra).

Se observaron osteosarcomas, un efecto conocido de los radionúclidos con afinidad ósea, en dosis clínicamente relevantes en ratas 7 – 12 meses después del inicio del tratamiento. No se observaron osteosarcomas en los estudios con perros. No se ha notificado ningún caso de osteosarcoma en los estudios clínicos con Xofigo. En la actualidad, se desconoce el riesgo de desarrollo de osteosarcomas de los pacientes expuestos al radio-223. También se notificó la presencia de cambios neoplásicos distintos de los osteosarcomas a más largo plazo (12 a 15 meses) en los estudios de toxicidad en ratas (ver sección 4.8).

Embriotoxicidad / toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En general, los radionúclidos inducen efectos sobre ambos.

Se observó un mínimo número de espermatoцитos anómalos en algunos túbulos seminíferos de los testículos de las ratas macho tras una única administración ≥ 2270 kBq/kg de peso corporal de dicloruro de radio-223 (≥ 41 veces la actividad clínicamente recomendada). Por lo demás, los testículos parecían funcionar normalmente y los epidídimos presentaban un contenido normal de espermatoцитos. Se observaron pólipos uterinos (estroma endometrial) en las ratas hembra tras la administración única o repetida de ≥ 359 kBq/kg de peso corporal de dicloruro de radio-223 ($\geq 6,5$ veces la actividad clínicamente recomendada).

Dado que el radio-223 (^{223}Ra) se distribuye principalmente al hueso, el riesgo potencial de efectos adversos sobre las gónadas masculinas en los pacientes oncológicos con cáncer de próstata resistente a la castración es muy bajo, pero no puede excluirse (ver sección 4.6).

Genotoxicidad / Carcinogenicidad

No se han realizado estudios sobre el potencial mutágeno y carcinogénico de Xofigo. En general, los radionúclidos se consideran genotóxicos y carcinogénicos.

Farmacología de seguridad

No se observaron efectos significativos sobre los sistemas orgánicos vitales, es decir, los sistemas cardiovascular (perro), respiratorio o nervioso central (rata), tras la administración de una actividad única de 497 a 1100 kBq por kg de peso corporal (9 [perro] a 20 [rata] veces la actividad clínicamente recomendada).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Citrato de sodio
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico, diluido

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
La conservación de Xofigo debe realizarse conforme a la reglamentación nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial monodosis de vidrio tipo I incoloro cerrado con un tapón de goma de bromobutilo gris con revestimiento de Etileno-Tetra-Fluoro-Etileno (ETFE) y un precinto de aluminio, que contiene 6 ml de solución inyectable.

El vial se almacena en un envase de plomo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados únicamente por personas autorizadas en entornos clínicos designados. Su recepción, conservación, uso, transferencia y eliminación están sujetos a las reglamentaciones y licencias pertinentes de la organización oficial competente.

Xofigo debe ser manipulado en conformidad con los requisitos relativos a seguridad radiológica y a calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones de asepsia pertinentes.

Protección radiológica

La radiación gamma asociada con la desintegración del radio-223 (^{223}Ra) y sus radionucleidos hijos permite medir la radiactividad de Xofigo y detectar contaminaciones con instrumentos estándar.

La administración de radiofármacos origina riesgos para otras personas derivados de la radiación externa o de la contaminación procedente de derrame de orina, heces, vómitos, etc. Por lo tanto, deben tomarse precauciones de protección frente a la radiación conforme a las reglamentaciones nacionales. Debe tenerse cuidado cuando se manipulan materiales tales como la ropa de cama, que están en contacto con estos fluidos corporales. Aunque el radio-223 (^{223}Ra) es predominantemente un emisor alfa, la desintegración del radio-223 (^{223}Ra) y sus isótopos hijos radiactivos se asocia con radiación gamma y beta. La exposición a la radiación externa asociada con la manipulación de las dosis del paciente es considerablemente menor que la de otros radiofármacos para fines terapéuticos, ya que la radiactividad administrada suele ser inferior a 8 MBq. No obstante, en cumplimiento del principio ALARA ("*As Low As Reasonably Achievable*": "tan bajo como sea razonablemente factible"), para minimizar la exposición a la radiación se recomienda reducir al mínimo el tiempo de permanencia en las zonas de radiación, aumentar al máximo la distancia a las fuentes de radiación y utilizar un blindaje adecuado.

La eliminación del producto no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todos los materiales usados en relación con la preparación o la administración de Xofigo deben tratarse como residuos radiactivos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/873/001

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

Fecha de la primera autorización: 13 de noviembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. DOSIMETRÍA

El cálculo de la dosis de radiación absorbida se realizó de acuerdo con los datos de biodistribución clínica. Los cálculos de las dosis absorbidas se efectuaron utilizando el programa informático OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling: evaluación de la dosis interna a nivel orgánico/modelo exponencial), que se basa en el algoritmo MIRD (Medical Internal Radiation Dose: dosis de radiación interna médica), ampliamente utilizado para radionúclidos emisores de radiación beta y gamma establecidos. Para el radio-223 (^{223}Ra), dado que es fundamentalmente un emisor alfa, se realizaron presunciones adicionales para el intestino, la médula roja y las células óseas/osteogénicas, con el fin de optimizar al máximo los cálculos de dosis absorbidas facilitados para Xofigo, teniendo en cuenta las características específicas y de biodistribución observadas para dicho radiofármaco (ver la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis calculadas de radiación absorbida por los órganos

Órgano diana	Emisión alfa ¹ (Gy/MBq)	Emisión beta (Gy/MBq)	Emisión gamma (Gy/MBq)	Dosis total (Gy/MBq)	Coefficiente de variación (%)
Suprarrenales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cerebro	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Mamas	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Pared de la vesícula biliar	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Pared del IGI ²	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Pared del intestino delgado	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Pared gástrica	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Pared del IGS ³	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Pared cardíaca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Riñones	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Hígado	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pulmones	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Músculo	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovarios	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Páncreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Médula roja	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Células osteogénicas	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Piel	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Bazo	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testículos	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timo	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroides	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Pared de la vejiga urinaria	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Útero	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Cuerpo entero	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Como no hubo captación de radio-223 (²²³Ra) en la mayoría de los tejidos blandos observados, la contribución de alfa a la dosis total de estos órganos se fijó en cero.

²IGI: intestino grueso inferior

³IGS: intestino grueso superior

⁴ Los datos de la dosis absorbida en los pulmones se basan en cálculos derivados de un modelo utilizando datos agrupados de tiempo-actividad en sangre de todos los sujetos.

Las reacciones adversas hematológicas observadas en los estudios clínicos con Xofigo son mucho menos frecuentes y graves de lo que cabría esperar de las dosis calculadas de radiación absorbida por la médula roja. Esto puede guardar relación con la distribución espacial de la radiación de partículas alfa, que da lugar a una dosis de radiación no uniforme en la médula roja.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

El medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de usarlo. Xofigo es una solución transparente e incolora y no debe utilizarse en caso de decoloración, presencia de material particulado o defectos en el envase.

Xofigo es una solución lista para el uso y no debe diluirse ni mezclarse con ninguna otra solución.

Cada vial es para un solo uso.

El volumen que se debe administrar a un paciente determinado se calcula utilizando:

- El peso corporal del paciente (kg)
- El nivel de dosificación (55 kBq/kg de peso corporal)
- La concentración de radiactividad del producto (1100 kBq/ml) en la fecha de referencia. La fecha de calibración aparece indicada en la etiqueta del vial y del envase de plomo.
- El factor de corrección para la desintegración (CD) para corregir la desintegración física del radio-223 (²²³Ra). Con cada vial se facilita una tabla de factores de CD incluida en el folleto (precediendo al prospecto).

La cantidad de radiactividad en el volumen dispensado se confirmará mediante la medición en un activímetro adecuadamente calibrado.

El volumen total que se debe administrar a un paciente se calcula del siguiente modo:

$$\text{Volumen que se debe administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{actividad (55 kBq/kg de peso corporal)}}{\text{Factor de CD} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

La eliminación del producto no utilizado y de los materiales restantes se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Noruega

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE PLOMO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable
Dicloruro de radio Ra 223 (^{223}Ra)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Dicloruro de radio Ra 223 (^{223}Ra)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables, citrato de sodio, cloruro sódico, ácido clorhídrico.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
6 ml
1100 KBq/ml a 12 h (CET) fecha ref.: [DD/MM/AAAA]
6,6 MBq/vial a 12 h (CET) fecha ref.: [DD/MM/AAAA]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa.

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

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

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



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

La conservación debe realizarse conforme a la reglamentación nacional sobre materiales radiactivos.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

[Logotipo de Bayer]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/873/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille>.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

Nota: La siguiente información se deja en inglés pues ha sido aceptado que el vial sea con el texto en inglés

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable
Dicloruro de radio Ra 223 (²²³Ra)
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 ml
6,6 MBq/vial a 12 h (CET) fecha ref.: [DD/MM/AAAA]

6. OTROS



[Bayer logo]

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable Dicloruro de radio Ra 223 (^{223}Ra)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, que supervisará el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Xofigo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le empiece a administrar Xofigo
3. Cómo usar Xofigo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xofigo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xofigo y para qué se utiliza

Este medicamento contiene el principio activo dicloruro de radio Ra 223 (^{223}Ra) (dicloruro de radio-223 (^{223}Ra)).

Xofigo se utiliza para tratar a adultos con cáncer de próstata avanzado resistente a la castración. Éste es un cáncer de próstata (una glándula del aparato reproductor masculino) que no responde al tratamiento que reduce las hormonas masculinas. Xofigo sólo se utiliza cuando la enfermedad se ha diseminado al hueso, pero no se sabe que se haya diseminado a otros órganos internos, y está provocando síntomas (por ejemplo dolor).

Xofigo contiene la sustancia radiactiva radio-223 (^{223}Ra), que mimetiza al calcio que se encuentra en los huesos. Cuando se inyecta al paciente, el radio-223 (^{223}Ra) alcanza el hueso donde el cáncer se ha diseminado y emite radiación de corto alcance (partículas alfa), que destruye las células tumorales circundantes.

2. Qué necesita saber antes de que se le empiece a administrar Xofigo

No se debe administrar Xofigo

No se conocen situaciones en la que no se le debe administrar Xofigo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que se le empiece a administrar Xofigo

- Xofigo puede provocar una disminución del número de células sanguíneas y de plaquetas en la sangre. **Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis posterior, su médico le realizará un análisis de sangre.** En función de los resultados de estos análisis, su médico decidirá si el tratamiento puede iniciarse, puede continuar o debe posponerse o interrumpirse.
- Si presenta una **disminución de la producción de células sanguíneas en la médula ósea**, por ejemplo, si ha recibido anteriormente quimioterapia (otros medicamentos usados para eliminar las células cancerosas) y/o terapia de radiación, podría estar en mayor riesgo y su médico le dará Xofigo con precaución.
- Si su tumor se ha diseminado al hueso, extensivamente, puede ser más propenso a tener una disminución de sus células sanguíneas y plaquetas, por ello su médico le dará Xofigo con precaución.
- Se dispone de datos limitados que no sugieren ninguna diferencia importante en la producción de células sanguíneas de los pacientes que reciben quimioterapia después del tratamiento con Xofigo en comparación con aquellos que no reciben Xofigo.
- Si padece una **compresión de la médula espinal** no tratada o si se cree probable que esté desarrollando una compresión de la médula espinal (presión en los nervios de la médula espinal que puede estar causada por un tumor u otra lesión), su médico tratará primero esta enfermedad con tratamiento estándar antes de iniciar o continuar el tratamiento con Xofigo.
- Si sufre una **fractura ósea**, su médico estabilizará primero el hueso fracturado antes de iniciar o continuar el tratamiento con Xofigo.
- No se dispone de datos sobre el uso de Xofigo en los pacientes con **enfermedad de Crohn** (una enfermedad inflamatoria a largo plazo de los intestinos) y con **colitis ulcerosa** (una inflamación a largo plazo del colon). Debido a la excreción de Xofigo en las heces, Xofigo puede hacer que la inflamación aguda de sus intestinos empeore. Por lo tanto, si usted padece esta situación, su médico valorará cuidadosamente si usted puede ser tratado con Xofigo.
- Si está tomando o ha tomado bifosfonatos o ha recibido quimioterapia previa al tratamiento con Xofigo, informe a su médico. No se puede excluir un riesgo de *osteonecrosis mandibular* (tejido muerto en el hueso de la mandíbula, que se observa principalmente en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos) (ver sección 4).
- Xofigo contribuye a su exposición a la radiación acumulada global a largo plazo. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer (en concreto, cáncer de huesos y leucemia) y anomalías hereditarias. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Uso de Xofigo con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

Si usted está tomando calcio, fosfato y/o vitamina D, su médico valorará cuidadosamente si usted debe interrumpir temporalmente dicha toma antes de empezar el tratamiento con Xofigo.

No se dispone de datos sobre el **uso de Xofigo al mismo tiempo que la quimioterapia** (otros medicamentos usados para eliminar las células cancerosas).

El uso combinado de Xofigo y quimioterapia puede disminuir aún más el número de células sanguíneas y de plaquetas en la sangre.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Xofigo no debe utilizarse en las mujeres y no debe administrarse a mujeres que están, o podrían estar, embarazadas o en periodo de lactancia.

Métodos anticonceptivos en mujeres y hombres

Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedarse embarazada, se le aconseja que utilice métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Xofigo y hasta 6 meses después del mismo.

Fertilidad

Existe un riesgo potencial de que la radiación emitida por Xofigo pueda afectar su fertilidad. Pregunte a su médico cómo le puede afectar esto, especialmente si tiene intención de tener hijos en el futuro. Si lo desea, solicite consejo sobre la conservación de esperma antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Se considera improbable que Xofigo afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Xofigo contiene sodio

En función del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 54 mg de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Xofigo

Existe legislación estricta sobre el uso, la manipulación y la eliminación de los medicamentos como Xofigo. Solo se utilizará en áreas controladas especiales. Este producto solo lo manipularán y se lo administrarán personas entrenadas y cualificadas para utilizarlo en condiciones seguras. Estas personas pondrán especial cuidado en usarlo de forma segura y le mantendrán informado de sus acciones.

La dosis que recibirá depende de su peso corporal. El médico responsable de la supervisión del procedimiento calculará la cantidad de Xofigo que debe utilizarse en su caso. La cantidad recomendada de Xofigo es 55 kBq (Becquerel, la unidad utilizada para expresar la radiactividad) por kilogramo de peso corporal. No es necesario ajustar la dosis si su edad es igual o superior a 65 años ni si tiene reducida la función renal o hepática.

Administración de Xofigo y cómo se procede

Xofigo se inyectará lentamente a través de una aguja insertada en una de sus venas (por vía intravenosa). El profesional sanitario lavará la vía o cánula de acceso intravenoso antes y después de la inyección con una solución salina.

Duración del proceso

- Xofigo se administra cada 4 semanas hasta completar un total de 6 inyecciones.
- No hay datos disponibles de la seguridad y eficacia del tratamiento de más de 6 inyecciones de Xofigo.

Tras la administración de Xofigo

- Debe tenerse cuidado cuando se manipulan materiales tales como la ropa de cama, que están en contacto con los fluidos corporales (como derrame de orina, heces, vómitos, etc). Xofigo se excreta principalmente por las heces. El médico le indicará si tiene que tomar alguna precaución especial después de recibir este medicamento. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si se le ha administrado más Xofigo del que debe

No es probable que ocurra una sobredosis. No obstante, en caso de sobredosis accidental, su médico iniciará el tratamiento de apoyo pertinente y le examinará en busca de cambios en el número de células sanguíneas y de síntomas gastrointestinales (p. ej., diarrea, náuseas [ganas de vomitar], vómitos).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Xofigo, pregunte al médico responsable de la supervisión del procedimiento.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos más graves en los pacientes tratados con Xofigo son

- **disminución del número de plaquetas en la sangre** (trombocitopenia).
- **disminución del número de neutrófilos, un tipo concreto de glóbulos blancos** (neutropenia, que puede provocar un aumento del riesgo de infección).

Su médico le realizará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección para comprobar el número de células sanguíneas y de plaquetas (ver también la sección 2).

Contacte inmediatamente con su médico si nota los siguientes síntomas, ya que pueden ser signos de trombocitopenia o neutropenia (ver más arriba):

- cualquier **moratón inusual**,
- mayor **sangrado** de lo habitual tras una lesión,
- **fiebre**,
- si parece contraer muchas **infecciones**.

Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con Xofigo (muy frecuentes [pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas]) son:

- **diarrea, náuseas (ganas de vomitar), vómitos y trombocitopenia (disminución del número de plaquetas en la sangre)**.

Riesgo de deshidratación: comuníquese a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: mareos, aumento de la sed, disminución de la micción (orina) o piel seca ya que todos éstos pueden ser síntomas de deshidratación. Es importante evitar la deshidratación, ingiriendo muchos líquidos.

Otros posibles efectos adversos se enumeran a continuación en función de su probabilidad:

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

- disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia)
- disminución del número de neutrófilos, un tipo concreto de glóbulos blancos (neutropenia, que puede provocar un aumento del riesgo de infección)
- disminución del número de glóbulos rojos y blancos y de plaquetas en la sangre (pancitopenia)
- reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., enrojecimiento de la piel [eritema], dolor e hinchazón)

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

- disminución del número de linfocitos, un tipo concreto de glóbulos blancos (linfopenia).

Xofigo contribuye a su exposición a la radiación acumulada a largo plazo global. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer (en concreto, cáncer de hueso y leucemia) y anomalías hereditarias. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Si usted tiene síntomas de dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, una "sensación de mandíbula pesada" o pérdida de dientes, contacte con su médico. Casos de osteonecrosis mandibular (tejido muerto en el hueso de la mandíbula, que se observa principalmente en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos) han ocurrido en pacientes tratados con Xofigo. Todos estos casos sólo se observaron en los pacientes que recibieron bifosfonatos antes de o al mismo tiempo del tratamiento con Xofigo y quimioterapia antes del tratamiento con Xofigo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema**

nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xofigo

No tendrá que conservar este medicamento. Este medicamento se conserva bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones adecuadas. La conservación de radiofármacos se realizará de acuerdo con la normativa nacional sobre materiales radioactivos.

Esta información está destinada únicamente al especialista:

Xofigo no debe utilizarse después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase de plomo. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Xofigo no debe ser utilizado si se detecta decoloración, aparición de partículas o defectos en el envase.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xofigo

- El **principio activo** es: dicloruro de radio Ra 223 (^{223}Ra) (dicloruro de radio-223 (^{223}Ra)).

Cada ml de solución contiene 1100 kBq de dicloruro de radio-223 (^{223}Ra), correspondientes a 0,58 ng de radio-223 en la fecha de calibración.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6600 kBq de dicloruro de radio-223 (^{223}Ra) en la fecha de calibración).

Los **demás componentes** son: agua para preparaciones inyectables, citrato de sodio, cloruro de sodio y ácido clorhídrico (ver el final de la sección 2 para información adicional sobre el sodio).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xofigo es una solución inyectable transparente e incolora. Se suministra en un vial de vidrio incoloro cerrado con un tapón de goma de bromobutilo gris con revestimiento y un precinto de aluminio. El vial contiene 6 ml de solución y se almacena en un envase de plomo.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Noruega

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

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

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 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

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-(0)297-28 06 66

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

Sverige

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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)118 206 3000

Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.

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

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Xofigo se incluye en su versión completa en una sección al final del prospecto impreso en el envase del producto, con el fin de proporcionar a los profesionales sanitarios información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para dicloruro de radio Ra 223, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

El titular de la autorización de comercialización ha proporcionado una extensa revisión de los datos de los ensayos clínicos y de los ajustes poscomercialización con respecto al posible papel de Xofigo en la deshidratación. Aunque los datos no demuestran una correlación causal directa, la relación entre la deshidratación potencial y los episodios prolongados de vómitos y diarrea está bien caracterizada. Sobre la base de este resultado, la sección 4.4 de la ficha técnica se actualiza con texto referente a la precaución respecto al riesgo de deshidratación.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información de producto de los medicamentos que contienen dicloruro de radio Ra 223 están justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para dicloruro de radio Ra 223, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene dicloruro de radio Ra 223 no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.