

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofigo 1100 kBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

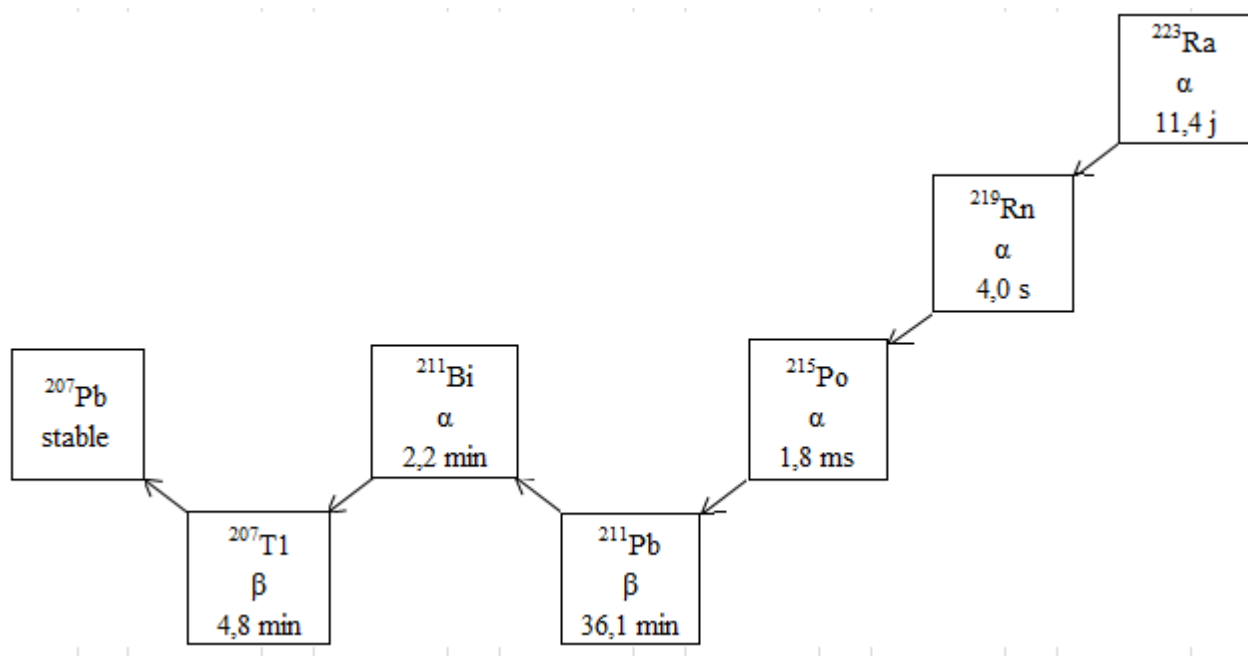
Chaque mL de la solution contient 1100 kBq de dichlorure de radium (Ra-223) (dichlorure de radium 223), correspondant à 0,58 ng de radium-223 à la date de référence. Le radium est présent dans la solution sous forme d'ions libres.

Chaque flacon contient 6 mL de solution (6,6 MBq de dichlorure de radium 223 à la date de référence).

Le radium-223 est un émetteur alpha d'une période de 11,4 jours. L'activité spécifique du radium-223 est de 1,9 MBq/ng.

La désintégration en six étapes du radium-223 en plomb-207 fait intervenir des produits de filiation de courte durée de vie et s'accompagne d'un certain nombre d'émissions alpha, bêta et gamma avec différents niveaux d'énergie et différentes probabilités d'émission. La proportion d'énergie émise par le radium-223 et ses descendants sous forme de particules alpha est de 95,3 % (gamme d'énergie de 5,0 - 7,5 MeV). La fraction émise sous forme de particules bêta est de 3,6 % (énergie moyenne de 0,445 MeV et 0,492 MeV), et la fraction émise sous forme de rayonnement gamma est de 1,1 % (gamme d'énergie de 0,01 - 1,27 MeV).

Figure 1 : Chaîne de désintégration du radium-223 avec périodes physiques et mode de désintégration :



Excipient à effet notable

Chaque mL de solution contient 0,194 mmol (soit 4,5 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution isotonique limpide et incolore dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xofigo, en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour *Luteinising Hormone-Releasing Hormone*), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xofigo doit être administré uniquement par du personnel habilité à manipuler des radiopharmaceutiques dans des services cliniques agréés (voir rubrique 6.6), et après une évaluation du patient par un médecin expérimenté.

Posologie

La posologie de Xofigo correspond à une activité de 55 kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du Xofigo n'ont pas été étudiées au-delà de 6 injections.

Pour plus de précisions sur le calcul du volume à administrer, voir rubrique 12.

Populations particulières

Sujets âgés

L'étude de phase III n'a révélé aucune différence globale sur la sécurité ou l'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans).

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où le radium-223 n'est ni métabolisé par le foie ni éliminé par voie biliaire, l'insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Au cours de l'étude clinique de phase III, aucune différence pertinente n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 50 à 80 mL/min) et ceux présentant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 mL/min) sont limitées. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale.

Cependant, dans la mesure où l'excrétion urinaire est minime et où l'élimination se fait principalement par voie fécale, l'insuffisance rénale ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Xofigo dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer de la prostate.

Mode d'administration

Xofigo doit être administré par injection intraveineuse lente (sur une durée allant généralement jusqu'à 1 minute).

La voie d'accès intraveineuse ou le cathéter doit être purgé et rincé à l'aide d'une solution isotonique injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'injection de Xofigo.

Pour plus d'instructions concernant l'utilisation du médicament, voir rubriques 6.6 et 12.

4.3 Contre-indications

Xofigo est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association avec l'abiratérone et la prednison/prednisolone ou avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH

L'analyse intermédiaire d'une étude clinique réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et en progression avec métastases osseuses, a montré une augmentation du risque de fractures et une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone (voir rubrique 5.1).

Par conséquent, l'association de Xofigo avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La sécurité et l'efficacité de Xofigo en association avec les traitements anticancéreux autres que les analogues de la LH-RH n'ont pas été établies. Un risque accru de mortalité et de fractures est possible. L'association du radium-223 avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH n'est donc pas recommandée.

Les informations concernant les délais de sécurité à respecter entre les administrations de Xofigo et d'acétate d'abiratérone en association avec prednison/prednisolone sont limitées. Compte tenu des demi-vies d'élimination de Xofigo et d'abiratérone, il est recommandé de ne pas initier de traitement par Xofigo moins de 5 jours après la dernière administration d'acétate d'abiratérone en association avec prednison/prednisolone. Inversement, un délai d'au moins 30 jours doit être respecté entre la dernière administration de Xofigo et un traitement par acétate d'abiratérone associé à prednison/prednisolone ou tout autre traitement anticancéreux systémique.

Traitement des patients présentant des métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques

Un risque accru de décès et de fractures a été observé lors d'une étude clinique dans laquelle Xofigo a été ajouté à l'acétate d'abiratérone et à la prednison/prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique.

Le bénéfice thérapeutique de Xofigo chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec seulement des métastases osseuses asymptomatiques, n'a pas été établi. L'utilisation de Xofigo n'est donc pas recommandée dans le traitement de ces patients. Chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses peu symptomatiques, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques, en considérant qu'une forte

activité ostéoblastique est probablement nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques

Lors des études cliniques, les patients ayant moins de 6 métastases osseuses ont présenté un risque accru de fractures et n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes de survie. Une analyse en sous-groupe prédéfinie a également montré que la survie globale n'était pas significativement améliorée chez les patients ayant une concentration sérique de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L. Par conséquent, chez les patients présentant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques, le traitement par radium-223 n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Myélosuppression

Des cas de myélosuppression, en particulier des cas de thrombopénie, neutropénie, leucopénie et pancytopénie, ont été rapportés chez des patients traités par Xofigo (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, un bilan hématologique des patients doit être réalisé initialement et avant chaque dose de Xofigo. Avant la première administration, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et le taux d'hémoglobine $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Avant les administrations suivantes, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$. Si ces valeurs ne reviennent pas à un niveau acceptable dans les 6 semaines suivant la dernière administration de Xofigo en dépit de soins standards, le traitement par Xofigo ne devra être poursuivi qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Les patients présentant une déplétion de leur réserve médullaire, par exemple consécutive à une chimiothérapie cytotoxique et/ou une radiothérapie externe (RTE) ou les patients présentant un cancer de la prostate avec infiltration osseuse diffuse (extension de la maladie de grade 4 ; diffusion massive avec aspect de « superscan »), devront être traités avec précautions. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables hématologiques tels que des neutropénies et des thrombopénies a été observée chez ces patients lors de l'étude de phase III (voir rubrique 4.8).

L'efficacité et la sécurité d'une chimiothérapie cytotoxique administrée après un traitement par Xofigo n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et indiquent que les patients recevant une chimiothérapie après Xofigo avaient un profil hématologique similaire à celui des patients recevant une chimiothérapie après le placebo (voir aussi rubrique 5.1).

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo chez les patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique n'ont pas été étudiées. En raison de l'élimination de Xofigo par voie fécale, les rayonnements pourraient aggraver une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë. Xofigo doit être administré uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë.

Compression médullaire

Chez les patients présentant un risque immédiat de compression médullaire ou une compression confirmée non traitée, un traitement adapté, conformément aux recommandations cliniques, doit être mené à terme avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Fractures osseuses

Xofigo augmente le risque de fractures osseuses. Lors d'une étude clinique, l'ajout de Xofigo à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone a approximativement triplé l'incidence des fractures dans le groupe Xofigo (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un risque accru de fractures a été observé tout particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de 6 métastases osseuses.

Xofigo s'accumule probablement dans les foyers à fort remodelage osseux tels que les foyers de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de (micro-)fractures récentes, augmentant ainsi le risque de fractures. D'autres facteurs, notamment l'utilisation concomitante de stéroïdes, pourraient augmenter davantage le risque de fractures.

Avant d'initier le traitement par le radium-223, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué (par ex., par scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse), de même que leur risque initial de fractures (par ex., ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures, faible indice de masse corporelle), puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par Xofigo (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant un risque initial de fractures élevé, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques. Chez les patients présentant des fractures osseuses, les fractures doivent faire l'objet d'une stabilisation orthopédique avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ne peut pas être exclue chez les patients traités par des bisphosphonates et Xofigo. Lors de l'étude de phase III, des cas d'ONM ont été rapportés chez 0,67 % des patients (4/600) du groupe Xofigo et chez 0,33 % des patients (1/301) du groupe placebo. Cependant, tous les patients ayant une ONM avaient également été exposés préalablement ou de façon concomitante à un traitement par bisphosphonates (par exemple, acide zolédronique) et à une chimiothérapie préalable (par exemple, docétaxel).

Tumeurs malignes secondaires

L'administration de Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Toxicité gastro-intestinale

Xofigo augmente l'incidence des diarrhées, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8) pouvant entraîner une déshydratation. L'apport hydrique par voie orale et l'état d'hydratation des patients doivent être surveillés attentivement. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas de diarrhées, nausées, vomissements sévères ou persistants.

Les patients présentant des signes ou symptômes de déshydratation ou d'hypovolémie doivent être traités rapidement.

Excipient à effet notoire

En fonction du volume administré, ce médicament peut contenir jusqu'à 2,35 mmol (54 mg) de sodium par dose, ce qui équivaut à 2,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée.

Des interactions avec le calcium et le phosphate ne pouvant être exclues, il doit être envisagé de suspendre une supplémentation à base de ces traitements et/ou la prise de Vitamine D quelques jours avant le début du traitement par Xofigo.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo peut produire des effets additifs en ce qui concerne la myélosuppression (voir rubrique 4.4). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo n'ont pas été établies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme

Aucune étude chez l'animal des effets de Xofigo sur la reproduction n'a été réalisée.

En raison des effets potentiels sur la spermatogenèse associés aux rayonnements, il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo.

Grossesse et allaitement

Xofigo n'est pas indiqué chez la femme. Xofigo ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient être enceintes ou en cours d'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Xofigo sur la fertilité chez l'être humain.

D'après les études menées chez l'animal, il existe un risque potentiel d'effets indésirables sur la fertilité dus aux rayonnements issus de Xofigo (voir rubrique 5.3). Les patients doivent se faire conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xofigo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Xofigo s'appuie sur les données collectées chez les 600 patients traités par Xofigo dans l'étude de phase III.

La diarrhée, les nausées, les vomissements, la thrombopénie et les fractures osseuses ont été les effets indésirables observés le **plus fréquemment** ($\geq 10\%$) chez les patients traités par Xofigo.

Les effets indésirables les **plus graves** ont été la thrombopénie et la neutropénie (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Xofigo sont présentés dans le tableau ci-dessous (voir le tableau 1). Ils sont regroupés par classe de systèmes d'organes. La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables issus des essais cliniques sont classés par ordre de fréquence. Les fréquences de survenue sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Xofigo

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fractures osseuses		Ostéoporose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	

Description de certains effets indésirables

Fractures osseuses

Xofigo augmente le risque de fractures osseuses (voir rubrique 5.1). Lors des études cliniques, l'utilisation concomitante de bisphosphonates ou de dénosumab a diminué l'incidence des fractures chez les patients traités par le radium-223 en monothérapie. Des fractures sont survenues jusqu'à 24 mois après la première dose de radium-223.

Thrombopénie et neutropénie

Une thrombopénie (tous grades confondus) est survenue chez 11,5 % des patients traités par Xofigo et 5,6 % des patients ayant reçu le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,3 % des patients traités par Xofigo et 2 % des patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.4). Globalement, la fréquence des thrombopénies de grade 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (2,8 % chez les patients traités par Xofigo contre 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (8,9 % chez les patients traités par Xofigo contre 2,9 % chez les patients sous placebo). Chez les patients au stade d'extension de la maladie de grade 4 (diffusion massive avec aspect de « superscan »), une thrombopénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 19,6 % des patients traités par Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 5,9 % des patients traités avec Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

Une neutropénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 5 % des patients traités par Xofigo et 1 % des patients ayant reçu le placebo. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 2,2 % des patients traités par Xofigo et 0,7 % des patients ayant reçu le placebo. Globalement, la fréquence des neutropénies de grades 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (0,8 % chez les patients traités par Xofigo versus 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (3,2 % chez les patients traités par Xofigo versus 0,6 % chez les patients sous placebo).

Au cours d'un essai de phase I, les nadirs de la numération des polynucléaires neutrophiles et de la numération plaquettaire ont été atteints 2 à 3 semaines après l'administration intraveineuse d'une activité unique de Xofigo.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection de grade 1 et 2, telles qu'un érythème, des douleurs et un gonflement, ont été rapportées chez 1,2 % des patients traités par Xofigo et 0 % des patients ayant reçu le placebo.

Tumeurs malignes secondaires

Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage accidentel de Xofigo n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage accidentel, des mesures générales de prise en charge seront mises en place, incluant la surveillance de la toxicité potentielle hématologique et gastro-intestinale.

Des doses uniques de Xofigo correspondant à une activité allant jusqu'à 276 kBq par kg de masse corporelle ont été administrées et évaluées dans un essai clinique de phase I et aucune toxicité dose-limitante n'a été observée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, autres produits radiopharmaceutiques thérapeutiques, produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique, Code ATC : V10XX03

Mécanisme d'action

Xofigo est un radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha.

Sa fraction active, le radium-223 (sous forme de dichlorure de radium 223), se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os, et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses, en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs alpha (80 keV/μm) étant élevé, il engendre une fréquence élevée de cassures double-brin de l'ADN dans les cellules tumorales adjacentes, entraînant un effet cytotoxique puissant. Des effets additionnels sur le microenvironnement tumoral y compris sur les ostéoblastes et les ostéoclastes contribuent également à l'efficacité *in vivo*. La portée des particules alpha issues du radium-223 est inférieure à 100 μm (inférieure au diamètre de 10 cellules), ce qui minimise les dommages des tissus sains environnants.

Effets pharmacodynamiques

Par comparaison avec le placebo, une différence significative en faveur de Xofigo a été observée pour l'ensemble des cinq marqueurs biologiques sériques du remodelage osseux évalués dans une étude randomisée de phase II (marqueurs de la formation osseuse : phosphatases alcalines osseuses, phosphatases alcalines totales et propeptide N-terminal du collagène de type I [PINP] ; marqueurs de la résorption osseuse : télopeptide C-terminal réticulant du collagène de type I / télopeptide sérique C-terminal réticulé du collagène de type I [S-CTX-I] et télopeptide C-terminal réticulé du collagène de type I [ICTP]).

Electrophysiologie cardiaque / allongement du QT

Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé après l'administration intra-veineuse de Xofigo, par rapport au placebo dans un sous-groupe de 29 patients inclus dans l'étude clinique de phase III (ALSYMPCA).

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité clinique de Xofigo administré de façon répétée ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double insu, randomisée (ALSYMPCA ; EudraCT 2007-006195-1), menée chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. Les patients présentant des métastases viscérales et une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm ont été exclus.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les principaux critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), le temps jusqu'à la progression des phosphatases alcalines (PAL) totales, le temps jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), la réponse par rapport aux PAL totales et la normalisation des PAL totales.

À la date de clôture de l'analyse intermédiaire prévue (analyse confirmatoire), 809 patients au total avaient été randomisés (selon le ratio 2:1) en vue de recevoir soit Xofigo à 55 kBq/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines sur 6 cycles (n = 541) associé au traitement standard optimal, soit le placebo correspondant associé au traitement standard optimal (n = 268). Le traitement standard optimal comprenait par exemple de la radiothérapie externe localisée, des bisphosphonates, des corticoïdes, des anti-androgènes, des œstrogènes, de l'estramustine ou du kétoconazole.

Une analyse descriptive actualisée de la sécurité et de la survie globale a été réalisée chez les 921 patients randomisés avant la phase de cross-over (c-à-d, proposant aux patients qui étaient sous placebo de recevoir Xofigo).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie (population de l'analyse intermédiaire) étaient similaires entre les groupes Xofigo et placebo ; les données du groupe Xofigo sont présentées ci-dessous :

- L'âge moyen des patients était de 70 ans (intervalle de 49 à 90 ans).
- 87 % des patients recrutés présentaient un indice de performance ECOG de 0-1.
- 41 % recevaient des bisphosphonates.
- 42 % des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur par docétaxel car ils avaient été jugés inéligibles à ce traitement ou avaient refusé de le recevoir.
- 46 % des patients ne présentaient aucune douleur ou des douleurs de niveau 1 selon la classification de l'OMS (asymptomatique ou légèrement symptomatique) et 54 % présentaient des douleurs de niveau 2-3 selon la classification de l'OMS.
- 16 % des patients présentaient < 6 métastases osseuses, 44 % des patients présentaient entre 6 et 20 métastases osseuses, 40 % des patients présentaient plus de 20 métastases osseuses ou un aspect de superscan.

Pendant la période de traitement, 83 % des patients ont reçu des agonistes de la LH-RH (*luteinising hormone-releasing hormone*) et 21 % des patients ont reçu un traitement concomitant par anti-androgènes.

Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont montré que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par Xofigo associé au traitement standard optimal par rapport aux patients traités par le placebo associé au traitement standard optimal (voir le tableau 2 et la figure 2). Un taux plus élevé de décès non liés au cancer de la prostate a été observé dans le groupe placebo (26/451, 4,8 % dans le bras Xofigo par rapport à 23/268, 8,6 % dans le bras placebo).

Tableau 2 : Données de survie issues de l'étude de phase III ALSYMPCA

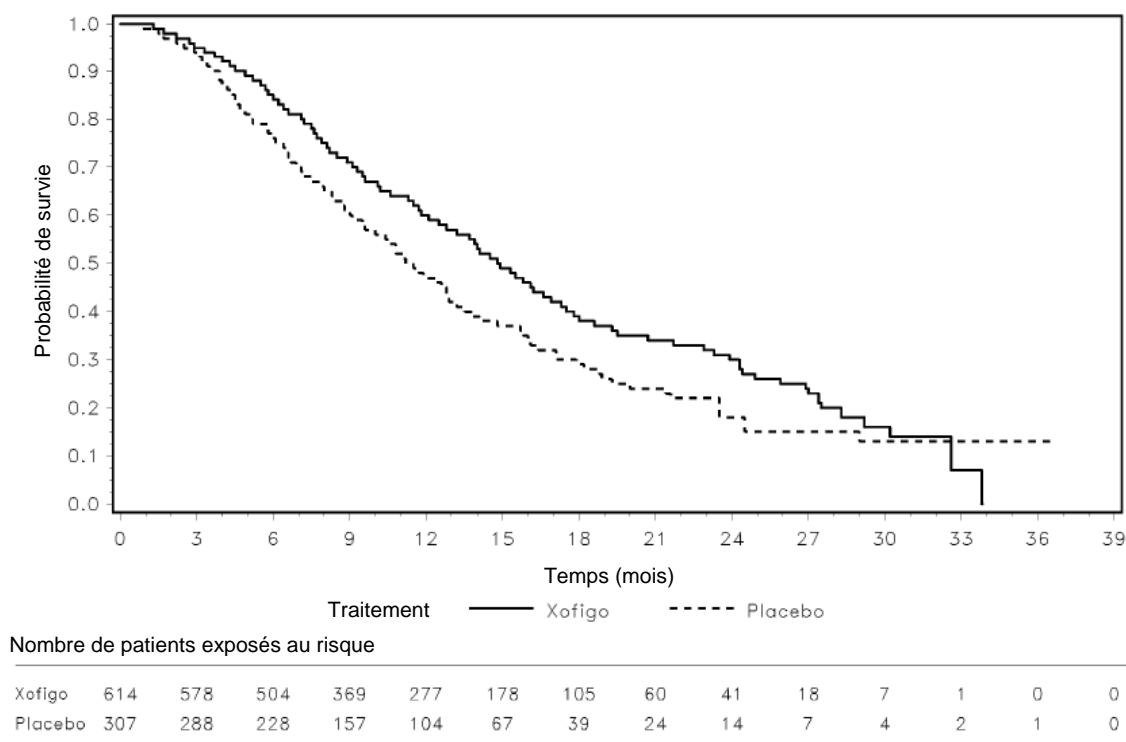
	Xofigo	Placebo
Analyse intermédiaire	n = 541	n = 268
Nombre (%) de décès	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Valeur de <i>p</i> ^a (test bilatéral)	0,00185	
Analyse actualisée	n = 614	n = 307
Nombre (%) de décès	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,695 (0,581 – 0,832)	

IC = intervalle de confiance

^a L'étude de phase 3 ALSYMPCA a été arrêtée pour raison d'efficacité après l'analyse intermédiaire. L'analyse actualisée étant présentée uniquement à des fins descriptives, la valeur de *p* n'est pas fournie.

^b Un Hazard ratio (Xofigo par rapport au placebo) < 1 est en faveur de Xofigo.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse actualisée)



Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont également montré une amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires dans le groupe Xofigo par rapport au groupe placebo (voir le tableau 3). Les données sur le délai de survenue concernant la progression des phosphatases alcalines (PAL), ont été confortées par un avantage statistiquement significatif en ce qui concerne la normalisation et la réponse des taux de PAL à la douzième semaine.

Tableau 3 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité dans l'étude de phase III ALSYMPCA (analyse intermédiaire)

		Taux d'incidence		Analyse du délai de survenue de l'événement (IC à 95 %)			
		[nb. (%) de patients]		[médiante en mois]		Hazard ratio < 1 en faveur de Xofigo	Valeur de P
		Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 541	Placebo n = 268		
Événement symptomatique osseux (ESO)	Critère ESO composite ^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
	Radiothérapie externe pour soulager la douleur	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Compression médullaire	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Intervention chirurgicale	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Fractures osseuses	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Progression du taux des PAL totales ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progression du taux de 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

PAL = phosphatases alcalines ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; PSA = antigène prostatique spécifique ; ESO = événement symptomatique osseux

a Défini par la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour soulager la douleur, ou fracture pathologique, ou compression médullaire, ou intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur.

b Non évaluable en raison du nombre insuffisant d'événements au-delà de la médiane.

c Définie par une augmentation $\geq 25\%$ par rapport au niveau initial/nadir.

d Définie par une augmentation $\geq 25\%$ et une augmentation de la valeur absolue de ≥ 2 ng/mL par rapport au niveau initial/nadir.

Analyse de la survie dans les sous-groupes

L'analyse de la survie dans les sous-groupes a montré un bénéfice cohérent en termes de survie avec Xofigo, indépendamment de l'utilisation de bisphosphonates au début de l'étude et de l'utilisation antérieure de docétaxel.

Aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de 6 métastases (HR radium-223 contre placebo 0,901 ; IC à 95 % [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L (HR 0,823 ; IC à 95 % [0,633 - 1,068], $p = 0,142$) dans l'étude de phase III ALSYMPCA. Par conséquent, l'efficacité pourrait être réduite chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude de phase III ALSYMPCA à l'aide de questionnaires spécifiques : le questionnaire EQ-5D (questionnaire générique) et le questionnaire FACT-P (questionnaire spécifique au cancer de la prostate). Une dégradation de la qualité de vie a été observée dans les deux groupes. Par comparaison avec le placebo, cette dégradation, telle que mesurée par le score d'utilité EQ-5D (-0,040 contre -0,109 ; $p = 0,001$), et le score de l'échelle visuelle analogique EQ-5D (-2,661 contre -5,860 ; $p = 0,018$) et le score total FACT-P (-3,880 contre -7,651 ; $p = 0,006$) a été plus lente dans le groupe traité par Xofigo pendant la période sous traitement. Néanmoins, la différence observée n'a pas atteint le seuil considéré comme médicalement pertinent tel que décrit dans la littérature. Il y a peu de preuves pour penser que le délai dans la dégradation de la qualité de vie se prolonge au-delà de la période de traitement.

Soulagement de la douleur

Les résultats de l'étude de phase III ALSYPMCA, sur le délai avant recours à la radiothérapie externe (RTE) pour soulager la douleur et le nombre plus réduit de patients rapportant des douleurs osseuses parmi les événements indésirables dans le groupe Xofigo, indiquent un effet positif sur les douleurs osseuses.

Traitement ultérieur par des agents cytotoxiques

Au cours de l'étude ALSYPMCA avec randomisation 2:1, 93 patients (15,5 %) du groupe Xofigo et 54 patients (17,9%) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à des délais variables après la fin de leur traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs des bilans hématologiques.

Association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone

L'efficacité et la sécurité cliniques de la mise en place d'un traitement comportant de façon concomitante Xofigo avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo (essai ERA-223) réalisée chez 806 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques. Conformément à la recommandation d'un comité de surveillance indépendant, l'essai a été levé de façon anticipée dans cette étude. Une analyse intermédiaire a montré une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %) et une réduction de la durée médiane de survie globale (30,7 mois contre 33,3 mois, HR 1,195 ; IC à 95 % [0,950 - 1,505], $p = 0,13$) chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xofigo dans le traitement de toutes les affections appartenant à la catégorie des tumeurs malignes (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes) et dans le traitement du myélome multiple, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

Les données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues sur la base de 3 études de phase I. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 25 patients avec des activités comprises entre 51 et 276 kBq/kg. Des données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été recueillies chez 6 patients ayant reçu une activité de 110 kBq/kg à deux reprises à 6 semaines d'intervalle et chez 10 patients ayant reçu une activité de 55, 110 ou 221 kBq/kg.

Absorption

Xofigo est administré par injection intraveineuse et sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution et captation dans les organes

Après injection intraveineuse, le radium-223 est rapidement éliminé du sang et incorporé principalement dans l'os et les métastases osseuses ou excrété dans l'intestin.

Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée demeure dans le sang. Après 4 heures, environ 4 % de l'activité injectée est retrouvée dans le sang, diminuant jusqu'à moins de 1 %, 24 heures après l'injection. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques.

Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. Quatre heures après l'injection, la moyenne du pourcentage de l'activité présente dans l'os et l'intestin est d'environ 61% et 49% respectivement.

Aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes, tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate, 4 heures après l'injection.

Biotransformation

Le radium-223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

Élimination

L'excrétion par voie fécale est la principale voie d'élimination hors de l'organisme. Environ 5 % du produit est excrété dans les urines et aucune excrétion hépatobiliaire n'a été mise en évidence.

Les mesures sur le corps entier 7 jours après l'injection (après correction liée à la désintégration) indiquent que 76 % (valeur médiane) de l'activité administrée a été excrétée hors de l'organisme. La vitesse d'élimination du dichlorure de radium 223 hors du tractus gastro-intestinal est influencée par la forte variabilité des vitesses de transit intestinal au sein de la population, avec une évacuation des selles comprise dans un intervalle allant d'une fois par jour à une fois par semaine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du dichlorure de radium 223 est linéaire dans l'intervalle d'activité évalué (51 à 276 kBq/kg).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Les principales observations des études de toxicologie à dose unique et en administrations répétées chez le rat ont été une réduction du gain de masse corporelle, des modifications hématologiques, une réduction du taux sérique des phosphatases alcalines et des modifications en microscopie de la moelle osseuse (déplétion des cellules hématopoïétiques, fibrose), de la rate (hématopoïèse extra-médullaire secondaire) et de l'os (déplétion des ostéocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, lésions fibro-osseuses, rupture/désorganisation du cartilage de croissance ou physe). Ces observations ont été reliées à une altération de l'hématopoïèse induite par les rayonnements et à une réduction de l'ostéogenèse ; elles ont été décrites dès l'administration de l'activité la plus faible qui était de 22 kBq par kg de masse corporelle (soit 0,4 fois l'activité clinique recommandée).

Chez le chien, des altérations hématologiques ont été observées dès l'activité la plus faible de 55 kBq/kg, qui correspond à l'activité recommandée en clinique. Une myélotoxicité dose-limitante a été observée chez le chien après administration d'une dose unique de 497 kBq de dichlorure de radium 223 par kg de masse corporelle (9 fois l'activité recommandée en clinique).

Après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique soit 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois, deux chiens ont présenté des fractures du bassin non déplacées. Etant donné la présence d'une ostéolyse de degré variable au niveau de l'os trabéculaire à d'autres endroits du squelette des animaux traités, on ne peut exclure la survenue d'une fracture spontanée dans le contexte d'une ostéolyse. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Un décollement de la rétine a été observé chez le chien après injection unique d'activités de 166 et 497 kBq par kg de masse corporelle (3 et 9 fois la dose recommandée en clinique), mais pas après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique de 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois. Le mécanisme exact d'induction du décollement de la rétine n'est pas connu, mais des données de la littérature suggèrent que le radium est spécifiquement absorbé par le *tapetum lucidum* de l'œil canin. L'être humain étant dépourvu de *tapetum lucidum*, la pertinence clinique de ces observations est incertaine. Aucun cas de décollement de la rétine n'a été rapporté dans les essais cliniques.

Aucune modification histologique n'a été observée au niveau des organes impliqués dans l'excrétion du dichlorure de radium 223.

L'apparition d'ostéosarcomes, effet connu des radionucléides à tropisme osseux, a été observée à des doses cliniquement pertinentes chez le rat 7 à 12 mois après le début du traitement. Les ostéosarcomes n'ont pas été observés dans les études chez le chien. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été rapporté dans les études cliniques effectuées avec Xofigo. Le risque d'apparition d'un ostéosarcome chez les patients exposés au radium-223 n'est pas connu à ce jour. Les études de toxicologie à long terme (12 à 15 mois) effectuées chez le rat ont également rapporté la présence d'altérations néoplasiques, autres que l'ostéosarcome (voir rubrique 4.8).

Toxicité sur l'embryon/les fonctions de la reproduction

Aucune étude n'a été réalisée concernant la toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement. De façon générale, les radionucléides induisent des effets sur la reproduction et le développement.

Un nombre minime de spermatozoïdes anormaux a été observé dans quelques tubes séminifères des testicules de rats après une administration unique de $\geq 2\,270$ kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 (≥ 41 fois l'activité recommandée en clinique). Les testicules semblaient fonctionner normalement par ailleurs et les épидидymes ont présenté un nombre normal de spermatozoïdes. Des polypes utérins (stroma endométrial) ont été observés chez des rates après administrations unique ou répétées de ≥ 359 kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 ($\geq 6,5$ fois l'activité recommandée en clinique).

Le radium-223 étant distribué essentiellement dans l'os, le risque potentiel d'effets indésirables affectant les gonades masculines des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration est très faible, mais ne peut être exclu (voir rubrique 4.6).

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée concernant le potentiel mutagène et cancérogène de Xofigo. De façon générale, les radionucléides sont considérés comme génotoxiques et cancérogènes.

Pharmacologie de sécurité

Aucun effet significatif n'a été observé au niveau des organes vitaux, c.-à-d. du système cardiovasculaire (chien), de l'appareil respiratoire ou du système nerveux central (rat), après administration de doses uniques d'activité allant de 497 à 1 100 kBq par kg de masse corporelle (9 [chien] à 20 [rat] fois l'activité recommandée en clinique).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Citrates de sodium
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique, dilué

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Xofigo doit être conservé conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I fermé par un bouchon gris en caoutchouc bromobutyle, recouvert ou non d'un film d'éthylène tétrafluoroéthylène (ETFE), dans les deux cas fermé par un opercule en aluminium, contenant 6 mL de solution injectable.

Le flacon est conservé dans un pot en plomb.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Xofigo doit être manipulé de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions d'asepsie appropriées doivent être respectées.

Radioprotection

Le rayonnement gamma associé à la désintégration du radium-223 et de ses produits de filiation permet de mesurer la radioactivité de Xofigo et de détecter les contaminations à l'aide des instruments standards.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les selles, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales. Les équipements, tels que le linge de lit, qui entrent en contact avec de tels fluides corporels doivent être manipulés avec précaution. Bien que le radium-223 soit principalement un émetteur alpha, des rayonnements gamma et bêta sont associés à la désintégration du radium-223 et des isotopes radioactifs constitués par ses produits de filiation. L'exposition aux rayonnements externes associée à la manipulation des doses destinées au patient est considérablement plus faible qu'avec les autres produits

radiopharmaceutiques à usage thérapeutique dans la mesure où la radioactivité administrée sera habituellement inférieure à 8 MBq. Cependant dans le respect du principe ALARA (pour « As Low As Reasonably Achievable », c.-à-d. aussi bas que raisonnablement possible) afin de limiter au maximum l'exposition aux rayonnements, il est recommandé de passer le moins de temps possible dans les zones d'irradiation, de se tenir à la plus grande distance possible des sources de rayonnement et d'utiliser une protection adéquate.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. Tout matériel utilisé dans le cadre de la préparation ou de l'administration de Xofigo doit être traité comme un déchet radioactif.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/873/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 novembre 2013
Date du dernier renouvellement : 21 juin 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnement absorbée a été calculée d'après les données de biodistribution clinique. Les doses absorbées ont été calculées à l'aide du logiciel OLINDA/EXM (pour « **O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling »), lequel utilise l'algorithme MIRD (Medical Internal Radiation Dose), largement utilisé pour les radionucléides émetteurs bêta et gamma établis. Pour le radium-223, qui est principalement un émetteur alpha, des hypothèses supplémentaires ont été élaborées pour l'intestin, la moelle osseuse et l'os/les cellules ostéogènes, afin d'obtenir les meilleurs calculs possibles de la dose absorbée pour Xofigo, en tenant compte de sa biodistribution observée et de ses caractéristiques spécifiques (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Dose absorbée par unité d'activité administrée et par nature du rayonnement

Organe cible	Émission alpha ¹ (Gy/MBq)	Émission bêta (Gy/MBq)	Émission gamma (Gy/MBq)	Dose totale (Gy/MBq)	Coefficient de variation (%)
Surrénales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cerveau	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Seins	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Paroi de la vésicule biliaire	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Paroi du colon distal	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Paroi de l'intestin grêle	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Paroi de l'estomac	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Paroi du colon proximal	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Paroi du cœur	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Reins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Foie	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Poumons	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ²
Muscle	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovaires	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancréas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Moelle osseuse	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Cellules ostéogènes	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Peau	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Rate	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testicules	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Thymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Thyroïde	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Paroi de la vessie	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Utérus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corps entier	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Aucune captation du radium-223 n'ayant été observée dans la plupart des tissus mous, la contribution de l'émission alpha à la dose totale pour l'organe a été fixée à zéro pour ces organes.

² Les données sur la dose absorbée par les poumons sont issues d'un modèle de calcul utilisant des données poolées dans le sang de l'activité en fonction du temps, de tous les sujets.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables hématologiques observés dans les études cliniques menées avec Xofigo sont bien inférieures à celles qui auraient été attendues au vu des calculs de doses absorbées dans la moelle osseuse. Ceci pourrait être lié à la distribution spatiale des rayonnements de particules alpha, entraînant une non uniformité spatiale de l'irradiation reçue par la moelle osseuse.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. Xofigo est une solution limpide et incolore et ne doit pas être utilisé en cas de changement de coloration, de présence de particules ou de défautuosité du récipient.

Xofigo est une solution prête à l'emploi et ne doit pas être dilué ou mélangé à aucune autre solution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

Le volume à administrer chez un patient donné doit être calculé sur la base des éléments suivants :

- Masse corporelle du patient (kg)
- Activité (55 kBq/kg de masse corporelle)
- Activité volumique du produit (1 100 kBq/mL) à la date de référence. La date de référence est indiquée sur l'étiquetage du flacon et du pot en plomb.

- Facteur de correction (dit facteur « DK ») pour corriger le calcul en tenant compte de la désintégration physique du radium-223. Un tableau récapitulatif des facteurs DK est fourni avec chaque flacon dans le cadre de la brochure d'information (avant la notice).

La quantité de radioactivité présente dans le volume de produit devant être administré au patient doit être confirmée par une mesure à l'aide d'un activimètre correctement étalonné.

Le volume total à administrer chez un patient est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Volume à administrer (mL)} = \frac{\text{Masse corporelle (kg)} \times \text{activité (55 kBq/kg de masse corporelle)}}{\text{Facteur DK} \times 1\,100 \text{ kBq/mL}}$$

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvège

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mettra en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Le titulaire de l'AMM doit mener une étude multicentrique de phase IV, ouverte, randomisée, afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité du radium-223, en particulier sur le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans l'indication autorisée.</p> <p>Le protocole doit prévoir une randomisation stratifiée des patients en fonction des taux totaux de PAL.</p> <p>Le rapport final de l'étude doit être soumis avant :</p>	T3 2025
<p>Le titulaire de l'AMM doit mener une étude non interventionnelle de sécurité post-autorisation (PASS) exploitant les données de la base suédoise sur le cancer de la prostate (<i>Prostate Cancer Data Base Sweden, PCBaSe</i>) et des autres registres du cancer scandinaves pertinents ou d'autres sources de données adaptées, pour mieux caractériser la sécurité du radium-223 dans l'indication autorisée.</p> <p>Le rapport final de l'étude doit être soumis avant :</p>	T2 2021
<p>Le titulaire de l'AMM doit mener une étude de biodistribution de phase I pour mieux caractériser la corrélation entre l'étendue de la maladie, la dose et la distribution du radium-223 dans les métastases osseuses par rapport aux sites de fragilité osseuse (par ex., ostéoporose) et par rapport à la structure osseuse normale.</p> <p>Le rapport final de l'étude doit être soumis avant :</p>	T1 2023

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**POT EN PLOMB****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofigo 1100 kBq/mL solution injectable
dichlorure de radium (Ra-223)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de la solution contient 1100 kBq de dichlorure de radium (Ra-223) (dichlorure de radium 223), correspondant à 0,58 ng de radium-223 à la date de référence.
Chaque flacon contient 6 mL de solution (6,6 MBq de dichlorure de radium 223 à la date de référence).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables, citrate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
6 mL
1100 kBq/mL à 12 h (CET) à la date de réf. : [JJ/MM/AAAA]
6,6 MBq/flacon à 12 h (CET) à la date de réf. : [JJ/MM/AAAA]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver conformément aux réglementations nationales relatives aux matériaux radioactifs.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

[Logo Bayer]

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/873/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xofigo 1100 kBq/mL solution injectable
Dichlorure de radium (Ra-223)
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 mL
6,6 MBq/flacon à 12 h (CET) à la date de réf. : [JJ/MM/AAAA]

6. AUTRES



[Bayer logo]

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xofigo 1100 kBq/mL solution injectable dichlorure de radium (Ra-223)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin qui supervisera la procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xofigo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xofigo ne vous soit administré
3. Comment Xofigo est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment Xofigo est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xofigo et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament contient une substance active appelée dichlorure de radium (Ra-223) (dichlorure de radium 223).

Xofigo est utilisé chez l'adulte pour traiter le cancer de la prostate résistant à la castration à un stade avancé en progression après au moins deux autres traitements anticancéreux, autres que les traitements visant à maintenir de faibles concentrations d'hormones masculines (hormonothérapie), ou lorsqu'aucun autre traitement anticancéreux n'est possible. Le cancer de la prostate résistant à la castration est un cancer de la prostate (une glande du système de reproduction chez l'homme) qui ne répond pas aux traitements diminuant les concentrations d'hormones masculines. Xofigo est uniquement utilisé quand la maladie s'est propagée à l'os, qu'il n'y a pas de preuves qu'elle s'est propagée aux autres organes internes et que la maladie provoque des symptômes (par exemple douleurs).

Xofigo contient une substance radioactive, le radium-223, qui imite le calcium présent dans les os. Lors de l'injection au patient, le radium-223 atteint l'os auquel le cancer s'est propagé et émet un rayonnement à courte portée (particules alpha), détruisant les cellules tumorales environnantes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xofigo ne vous soit administré

Xofigo ne doit jamais être utilisé

- en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone (médicaments utilisés ensemble pour traiter le cancer de la prostate).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Xofigo

- Xofigo ne doit pas être administré en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone en raison d'une possible augmentation du risque de fractures ou de décès. Par ailleurs, il existe des incertitudes concernant les effets de Xofigo en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le cancer de la prostate métastatique. Si vous prenez déjà l'un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin.
- Si vous prévoyez de prendre Xofigo après un traitement par l'abiratérone et la prednisone/prednisolone, vous devez attendre 5 jours avant de commencer le traitement par Xofigo.
- Si vous prévoyez de prendre un autre traitement anticancéreux après le traitement par Xofigo, vous devez attendre au moins 30 jours avant de commencer le traitement.
- Xofigo n'est pas recommandé si le cancer affectant vos os ne provoque aucun symptôme, comme des douleurs.
- Xofigo peut provoquer une diminution du nombre de cellules sanguines et des plaquettes. **Avant de commencer votre traitement et avant chacune des doses suivantes, votre médecin fera réaliser des analyses de sang.** Selon les résultats de ces analyses, votre médecin déterminera si le traitement peut être débuté, poursuivi, ou s'il doit être reporté ou interrompu.
- Dans le cas où vous présenteriez une **diminution de la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse**, par exemple si vous avez reçu précédemment une chimiothérapie (autres médicaments destinés à détruire les cellules cancéreuses) et/ou une radiothérapie, vous pourriez présenter un risque plus élevé et votre médecin vous prescrira Xofigo avec précaution.
- Si votre tumeur s'est propagée à l'os, de façon diffuse, vous pouvez aussi être plus susceptibles d'avoir une diminution de vos cellules sanguines et des plaquettes, votre médecin vous prescrira donc Xofigo avec précaution.
- Les données disponibles qui sont limitées ne semblent pas indiquer de différence majeure dans la production de cellules sanguines chez les patients ayant reçu une chimiothérapie après Xofigo par rapport à ceux qui n'avaient pas reçu Xofigo.
- Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Xofigo chez les patients atteints de la **maladie de Crohn** (affection inflammatoire à long terme des intestins) ou de **rectocolite hémorragique** (inflammation à long terme du côlon). Xofigo est éliminé dans les selles, ce qui peut aggraver votre maladie inflammatoire aiguë de l'intestin. Par conséquent, si vous souffrez de ces maladies, votre médecin déterminera avec soin si vous pouvez être traité par Xofigo.
- Si vous souffrez d'une **compression de la moelle épinière** non traitée ou s'il est estimé que vous êtes probablement en train de développer une compression de la moelle épinière (pression sur les nerfs de la moelle épinière qui peut être provoquée par une tumeur ou une autre lésion), votre médecin traitera d'abord cette affection à l'aide d'un traitement adapté avant de débuter ou de poursuivre le traitement par Xofigo.
- Si vous êtes atteint d'**ostéoporose** ou si vous présentez un risque accru de fractures connu (par ex., **fracture osseuse récente, fragilité osseuse**) ou si vous prenez ou avez pris des **corticoïdes** (par ex., de la prednisone/prednisolone), parlez-en à votre médecin. Vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses. Votre médecin pourrait vous prescrire un médicament visant à éviter les fractures osseuses avant que vous ne commenciez ou continuiez le traitement par Xofigo.
- Si vous ressentez de **nouvelles douleurs ou des douleurs inhabituelles** ou un **gonflement dans une région osseuse** avant, pendant ou après le traitement par Xofigo, vous devez consulter votre médecin.
- Si vous présentez une **fracture osseuse**, votre médecin stabilisera d'abord l'os fracturé avant de débuter ou de poursuivre le traitement par Xofigo.
- Si vous prenez ou avez pris des **bisphosphonates** ou avez reçu une chimiothérapie antérieure au traitement par Xofigo, parlez-en à votre médecin. Un risque d'*ostéonécrose de la mâchoire* (nécrose du tissu osseux de la mandibule, observée principalement chez les patients ayant été traités par bisphosphonates) ne peut pas être exclu (voir rubrique 4).
- Xofigo contribue à votre exposition globale cumulée aux rayonnements sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer (en particulier de cancer des os et de leucémies) et d'anomalies héréditaires. Aucun cas de cancer provoqué par Xofigo n'a été signalé dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Votre médecin vérifiera votre état osseux avant de décider si vous pouvez recevoir Xofigo. Pendant le traitement et les 2 ans après le début du traitement par Xofigo, votre médecin surveillera en continu votre état osseux .

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Xofigo

Aucune étude d'interaction avec les autres médicaments n'a été réalisée.

Xofigo ne doit pas être administré en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone en raison d'une possible augmentation du risque de fractures ou de décès. Par ailleurs, il existe des incertitudes concernant les effets de Xofigo en association avec d'autres médicaments systémiques utilisés pour traiter le cancer de la prostate métastatique. Si vous prenez déjà l'un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

Si vous prenez ou avez pris des bisphosphonates ou d'autres médicaments pour protéger la santé de vos os avant le début du traitement par Xofigo, parlez-en à votre médecin. Si vous prenez ou avez pris des corticoïdes (par ex., de la prednisone/prednisolone) avant le début du traitement par Xofigo, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses.

Si vous prenez du calcium, du phosphate et/ou de la vitamine D, votre médecin évaluera soigneusement si vous devez ou non suspendre temporairement la prise de ces substances avant le début du traitement par Xofigo.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'**utilisation de Xofigo en même temps qu'une chimiothérapie** (autres médicaments utilisés pour détruire les cellules cancéreuses). L'utilisation simultanée de Xofigo et d'une chimiothérapie pourrait amplifier la diminution du nombre de cellules sanguines et de plaquettes.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Xofigo n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes et ne doit en aucun cas être administré à des femmes qui sont ou pourraient être enceintes ou qui allaitent.

Contraception chez l'homme et chez la femme

Si vous avez des rapports sexuels avec une femme qui pourrait être enceinte, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo.

Fertilité

Il existe un risque potentiel que le rayonnement issu de Xofigo puisse avoir des effets nocifs sur votre fertilité. Interrogez votre médecin pour plus d'informations sur ces effets éventuels, en particulier si vous prévoyez d'avoir des enfants à l'avenir. Vous pouvez vous faire conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant de débiter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xofigo affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Xofigo contient du sodium

Selon le volume administré, ce médicament peut contenir jusqu'à 54 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 2,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Xofigo est-il administré

L'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments tels que Xofigo sont strictement réglementées. Le produit sera utilisé exclusivement au sein de locaux spéciaux contrôlés. Il sera manipulé et vous sera administré exclusivement par des personnes qualifiées et formées à l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prêteront une attention particulière à l'utilisation en toute sécurité de ce produit et vous informeront de leurs actions.

La dose que vous recevrez dépendra de votre masse corporelle. Le médecin supervisant la procédure calculera la quantité de Xofigo qui devra être utilisée dans votre cas.

La dose recommandée est de 55 kBq (le Becquerel est l'unité de mesure de la radioactivité) de Xofigo par kilogramme de masse corporelle.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire si vous êtes âgé de 65 ans ou plus ou si vos reins ou votre foie fonctionnent mal.

Administration de Xofigo et déroulement de la procédure

Xofigo sera injecté lentement à l'aide d'une aiguille insérée dans l'une de vos veines (voie intraveineuse). Le professionnel de santé purgera la voie d'accès intraveineuse ou le cathéter à l'aide d'une solution saline avant et après l'injection.

Durée de la procédure

- Xofigo est administré une fois toutes les 4 semaines, pour un total de 6 injections.
- Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité du traitement au-delà de 6 injections de Xofigo.

Après l'administration de Xofigo

- Il faut faire attention lors de la manipulation des équipements, tels que le linge de lit, qui entrent en contact avec les fluides corporels (tels que les urines, les selles, les vomissements, etc). Xofigo est éliminé principalement dans les selles. Le médecin vous indiquera si vous devez respecter des précautions particulières après avoir reçu ce médicament. Contactez votre médecin si vous avez la moindre question.

Si vous avez reçu plus de Xofigo que vous n'auriez dû

Un surdosage est peu probable.

Cependant, en cas de surdosage accidentel, votre médecin mettra en place des mesures de prise en charge appropriées et contrôlera les modifications du taux de vos cellules sanguines, ainsi que les symptômes gastro-intestinaux (par exemple, diarrhée, nausées, vomissements).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Xofigo, demandez plus d'informations au médecin qui supervise la procédure.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves survenus chez les patients qui ont reçu Xofigo sont

- **diminution du nombre de plaquettes** (thrombopénie),
- **diminution du nombre de neutrophiles, un type de globules blancs** (neutropénie, pouvant entraîner une augmentation du risque d'infection).

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez les symptômes suivants, car ils pourraient être le signe d'une thrombopénie ou d'une neutropénie (voir ci-dessus) :

- toute **ecchymose (bleu) inhabituelle**,
- **saignement** plus important que d'habitude suite à une blessure,
- **fièvre**,
- ou si vous avez l'impression d'attraper beaucoup d'**infections**.

Votre médecin fera réaliser des analyses de sang avant de débiter le traitement et avant chaque injection afin de contrôler le nombre de vos cellules sanguines et de vos plaquettes (voir également la rubrique 2).

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant Xofigo (très fréquents [pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10]) sont :

- **diarrhée, nausées, vomissements, thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) et fractures osseuses.**

Risque de déshydratation : Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants : sensations vertigineuses, augmentation de la soif, diminution des urines ou sécheresse de la peau pouvant tous être des signes de déshydratation. Il est important d'éviter toute déshydratation en buvant beaucoup.

Les autres effets indésirables éventuels sont présentés ci-dessous par ordre de fréquence :

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs (leucopénie)
- diminution du nombre de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie, pouvant entraîner une augmentation du risque d'infection)
- diminution du nombre de globules rouges et blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- réactions au site d'injection (par exemple, rougeur de la peau [érythème], douleur et gonflement)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution du nombre de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
- fragilité osseuse (ostéoporose).

Xofigo contribue à votre exposition globale cumulée aux rayonnements sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer (en particulier de cancer des os et de leucémies) et d'anomalies héréditaires. Aucun cas de cancer provoqué par Xofigo n'a été signalé dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Si vous avez des douleurs, un gonflement ou un engourdissement de la mâchoire, une « sensation de mâchoire lourde » ou que l'on constate un déchaussement d'une de vos dents, contactez votre médecin. Des cas d'*ostéonécrose de la mâchoire* (tissu mort dans l'os de la mâchoire qui est principalement observé chez les patients qui ont été traités par des bisphosphonates) sont survenus chez des patients traités par Xofigo. Tous ces cas n'ont été observés que chez des patients ayant reçu des bisphosphonates avant ou en même temps que le traitement par Xofigo et une chimiothérapie avant le traitement par Xofigo.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment Xofigo est-il conservé

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. La conservation de ce médicament se fera dans des locaux adaptés sous la responsabilité du spécialiste. Les produits radiopharmaceutiques seront conservés conformément à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

Les informations suivantes sont destinées uniquement au spécialiste :

N'utilisez pas Xofigo après la date de péremption indiquée sur le flacon et le pot en plomb.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Xofigo ne doit pas être utilisé en cas de changement de coloration, de présence de particules ou de défectuosité du récipient.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xofigo

- La **substance active** est : dichlorure de radium (Ra-223) (dichlorure de radium 223).

Chaque mL de solution contient 1 100 kBq de dichlorure de radium 223, correspondant à 0,58 ng de radium-223 à la date de référence.

Chaque flacon contient 6 mL de solution (6 600 kBq de dichlorure de radium 223 à la date de référence).

- Les **autres composants** sont : eau pour préparations injectables, citrate de sodium, chlorure de sodium et acide chlorhydrique (voir la fin de la rubrique 2 pour plus d'informations sur le sodium).

Comment se présente Xofigo et contenu de l'emballage extérieur

Xofigo est une solution injectable limpide et incolore. Il est fourni dans un flacon en verre incolore fermé par un bouchon gris en caoutchouc et un opercule en aluminium. Le flacon contient 6 mL de solution. Il est conservé dans un pot en plomb.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvège

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Le RCP complet de Xofigo est fourni dans une partie détachable à la fin de la notice incluse dans l'emballage du produit, dans le but de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques et pratiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique.