

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofigo 1100 kBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

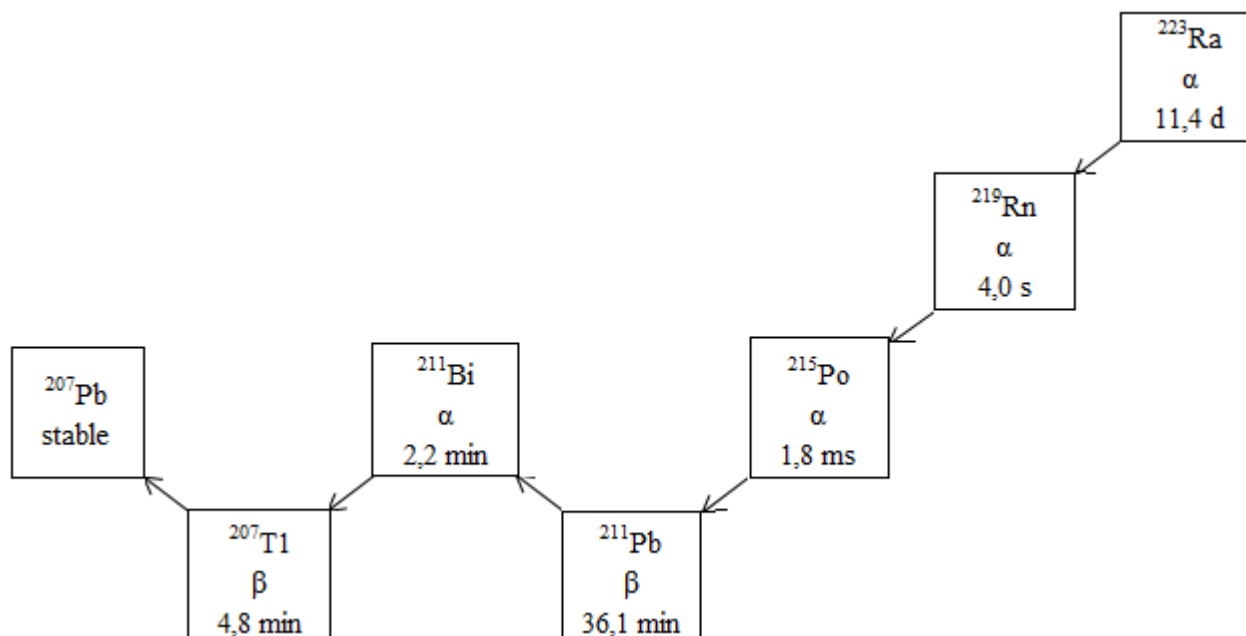
Всеки ml от разтвора съдържа 1100 kBq радиев [^{223}Ra] дихлорид (radium Ra 223 dichloride), съответстващи на 0,58 ng радий [^{223}Ra] към референтната дата. В разтвора радият е под формата на свободен йон.

Всеки флакон съдържа 6 ml разтвор (6,6 MBq радиев [^{223}Ra] дихлорид към референтната дата).

Радий [^{223}Ra] е източник на алфа-частици с полуживот 11,4 дни. Специфичната активност на радий [^{223}Ra] е 1,9 MBq/ng.

Шестстепенният разпад на радий [^{223}Ra] до олово-207 се осъществява чрез дъщерни продукти с кратък живот и е придружен от редица алфа-, бета- и гама-емисии с различна енергия и вероятности за разпад. Количеството енергия, излъчено от радий [^{223}Ra] и неговите дъщерни продукти като алфа-частици, е 95,3% (енергиен диапазон 5,0 - 7,5 MeV). Излъчената фракция под формата на бета-частици е 3,6% (средните енергии са 0,445 MeV и 0,492 MeV), а излъчената като гама-лъчение фракция е 1,1% (енергиен диапазон от 0,01 - 1,27 MeV).

Фигура 1: Верига на разпад на радий [^{223}Ra] с обозначени физически времена на полуживот и механизъм на разпад:



Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 0,194 mmol (еквивалентни на 4,5 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен изотоничен разтвор с рН между 6,0 и 8,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хоfigo, като монотерапия или в комбинация с аналог на лутеинизиращ хормон-релизинг хормона (*luteinising hormone releasing hormon*, LHRH), е показан за лечение на възрастни пациенти с резистентен на кастрация метастатичен карцином на простатата (*metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази, при прогресия след най-малко две предишни линии на системна терапия за mCRPC (различна от LHRH аналози), или които не са подходящи за никое предлагано системно лечение за mCRPC (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Хоfigo трябва да се прилага само от лица, оторизирани за работа с радиофармацевтици в специализирани клиници (вж. точка 6.6) и след оценка на пациента от квалифициран лекар.

Дозировка

Схемата на прилагане на Хоfigo е активност 55 kBq на kg телесно тегло, приложени като 6 инжекции през интервал от 4 седмици.

Безопасността и ефикасността на повече от 6 инжекции Хоfigo не са проучени.

За подробности относно изчисляването на обема, който трябва да се приложи, вижте точка 12.

Специални популации

Възрастни

Като цяло, не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади пациенти (< 65 години) в клиничното проучване фаза III. Приема се, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Хоfigo при пациенти с чернодробно увреждане не са проучени. Понеже радий [^{223}Ra] не се метаболизира в черния дроб и не се елиминира чрез жлъчката, не се очаква чернодробно увреждане да повлияе на фармакокинетиката на радиев [^{223}Ra] дихлорид. Приема се, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При клиничното проучване фаза III не са наблюдавани значими разлики по отношение на безопасността или ефикасността между пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CLCR]: 50 до 80 ml/min) и пациенти с нормална бъбречна функция. Данните за пациенти с умерено бъбречно увреждане (CLCR: 30 до 50 ml/min) са ограничени. Липсват данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLCR < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност.

Тъй като обаче екскрецията с урината е минимална и основният път на елиминиране е чрез фекалиите, не се очаква бъбречното увреждане да повлияе фармакокинетиката на радиев [^{223}Ra] дихлорид.

Приема се, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Xofigo в педиатричната популация за показанието рак на простатата.

Начин на приложение

Xofigo е предназначен за интравенозно приложение. Трябва да се прилага чрез бавна инжекция (обикновено до 1 минута).

Венозният катетър или каниюлата трябва да се промиват с изотоничен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди и след инжектиране на Xofigo.

За допълнителни указания относно употребата на лекарствения продукт вижте точки 6.6 и 12.

4.3 Противопоказания

Употребата на Xofigo е противопоказана в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбиниране с абиратерон и преднизон/преднизолон или със системни противоракови терапии, различни от LHRH аналози.

Междинен анализ от клинично проучване при пациенти, нелекувани преди с химиотерапия, с липсващи или леко изразени симптоми на резистентен на кастрация карцином на простатата и прогресиращо заболяване с костни метастази показва повишен риск от фрактури и тенденция към повишена смъртност при пациентите, приемащи Xofigo в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон (вж. точка 5.1).

По тази причина, Xofigo е противопоказан в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон (вж. точка 4.3).

Безопасността и ефикасността на Xofigo в комбинация с противоракови терапии, различни от LHRH аналози, не са установени; възможен е повишен риск от смърт и фрактури. По тази причина, комбинирането на радий [²²³Ra] с други системни противоракови терапии, различни от LHRH аналози, не се препоръчва.

Данните относно безопасния период, след който Xofigo може да се прилага след лечение с абиратеронов ацетат в комбинация с преднизон/преднизолон и обратно, са ограничени. На базата на елиминационния полуживот на Xofigo и абиратерон се препоръчва да не се започва последващо лечение с Xofigo поне 5 дни след последното приложение на абиратеронов ацетат в комбинация с преднизон/преднизолон. Не трябва да се започва последващо системно противораково лечение поне 30 дни след последното приложение на Xofigo.

Лечение на пациенти, които са асимптомни или с лека симптоматика за костни метастази

Повишен риск от смърт и фрактури е наблюдаван в едно клинично проучване, където Xofigo е добавен към абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон при пациенти с резистентен на кастрация карцином на простатата, асимптомни или с лека симптоматика.

Ползата от лечението с Xofigo при възрастни с резистентен на кастрация карцином на простатата и само с асимптомни костни метастази не е установена. По тази причина, употребата на Xofigo не се препоръчва за лечение на възрастни с резистентен на кастрация карцином на простатата и само асимптомни костни метастази. При възрастни с резистентен на кастрация карцином на простатата и костни метастази с лека симптоматика трябва да бъде направена прецизна оценка, дали ползата от лечението надвишава риска, като се има предвид, че вероятно се изисква висока остеобластна активност, за да има полза от лечението (вж. точка 5.1).

Пациенти с ниска степен на остеобластни костни метастази

В клинични проучвания, пациенти с по-малко от 6 костни метастази са били с повишен риск от фрактури и не са имали статистически значима полза по отношение на преживяемостта. Един предварително зададен анализ на подгрупа също показва, че общата преживяемост не е подобрена значително при пациенти с обща ALP < 200 U/l. Следователно при пациенти с ниска степен на остеобластни костни метастази не се препоръчва радий [²²³Ra] (вж. точка 5.1).

Костномозъчна супресия

Има съобщения за костномозъчна супресия, по-специално тромбоцитопения, неутропения, левкопения и панцитопения, при пациенти, лекувани с Xofigo (вж. точка 4.8).

Затова, в началото и преди прилагане на всяка доза Xofigo, трябва да се направи оценка на хематологичния статус на пациентите. Преди първото приложение абсолютният брой на неутрофилите (АБН) трябва да бъде $\geq 1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите да бъде $\geq 100 \times 10^9/l$ и хемоглобинът да бъде $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Преди поредно прилагане стойностите трябва да са АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$ и брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$. Ако въпреки прилагането на стандартните грижи стойностите на тези показатели не се възстановят до нормалните в рамките на 6 седмици след последното приложение на Xofigo, по-нататъшното лечение с Xofigo трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с данни за нарушен костномозъчен резерв, например след предходна цитотоксична химиотерапия и/или лъчетерапия (EBRT) или пациенти с рак на простатата с напреднала дифузна инфилтрация на костта (EOD4; "superscan"). Наблюдава се повишаване на честотата на хематологични нежелани реакции, като напр. неутропения и тромбоцитопения при тези пациенти по време на проучването фаза III (вж. точка 4.8).

Ефикасността и безопасността на цитотоксична химиотерапия, провеждана след лечение с Xofigo, не е установена. Ограничените налични данни показват, че пациентите, подложени на химиотерапия след Xofigo, имат подобен хематологичен профил в сравнение с пациенти, подложени на химиотерапия след плацебо (вж. също точка 5.1).

Болест на Crohn и улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Xofigo при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит не са проучени. Поради фекалната екскреция на Xofigo, радиацията може да доведе до влошаване на остра възпалителна болест на червата. Xofigo следва да се прилага само след внимателна преценка полза-риск при пациенти с остра възпалителна болест на червата.

Компресия на гръбначния мозък

При пациенти с нелекувана заплашваща или установена компресия на гръбначния мозък, съответното стандартно лечение в зависимост от клиничните показания трябва да е завършило преди започване или подновяване на лечението с Xofigo.

Костни фрактури

Хофиго повишава риска от костни фрактури. В едно клинично проучване, добавянето на Хофиго към абиратонов ацетат и преднизон/преднизолон повишава риска от фрактури приблизително три пъти в рамото на лечение с Хофиго (вж. точки 4.8 и 5.1). Повишен риск от фрактури се открива особено при пациенти с анамнеза за остепороза и при пациенти с по-малко от 6 костни метастази. Предполага се, че Хофиго се натрупва на места с висока костна обмяна, като места на дегенеративно костно заболяване (остепороза) или неотдавнашна (микро-)фрактура, като повишава риска то фрактури. Други фактори, като съпътстваща употреба на стероиди, може допълнително да повишат риска от фрактури.

Преди започване на лечение с радий [²²³Ra] трябва внимателно да се оценят костния статус (например чрез сцинтиграфия, измерване на костната минерална плътност) и риска от фрактури на изходно ниво при пациентите (например остепороза, по-малко от 6 костни метастази, лекарство повишаващо риска от фрактури, нисък индекс на телесната маса) и да се проследяват внимателно в продължение на поне 24 месеца. Преди започване или подновяване на лечението с Хофиго, трябва да се обмислят превантивни мерки като употреба на бифосфонати или денозумаб (вж. точка 4.8). При пациенти с висок риск от костни фрактури на изходно ниво трябва да бъде направена прецизна оценка, дали ползата от лечението надвишава риска. При пациенти с костни фрактури, преди започване или подновяване на лечението с Хофиго, трябва да се извърши ортопедична стабилизация на фрактурите.

Остеонекроза на челюстта

При пациенти, лекувани с бифосфонати и Хофиго, не може да се изключи повишен риск от развитие на остеоонекроза на челюстта (ОНЧ). В проучването фаза III, са съобщени случаи на ОНЧ при 0,67% от пациентите (4/600) в рамото на Хофиго в сравнение с 0,33% от пациенти (1/301) в рамото на плацебо. Всички пациенти с ОНЧ обаче са били с предшестваща или едновременна експозиция на бифосфонати (напр. золедроновата киселина) и предшестваща химиотерапия (напр. доцетаксел).

Вторични злокачествени неоплазми

Хофиго допринася за обща продължителна кумулативна експозиция на радиация на пациентите. Продължителната кумулативна експозиция на радиация може да е свързана с повишен риск от рак или вродени дефекти. По-специално, рискът от остеосаркома, миелодиспластичен синдром и левкемии може да се увеличи. Няма съобщени случаи на рак, индуциран от Хофиго, от клиничните проучвания при проследяване за период до три години.

Стомашно-чревна токсичност

Хофиго повишава честотата на диария, гадене и повръщане (вж. точка 4.8), което може да доведе до дехидратация. Пероралният прием и статусът на пациентите по отношение на телесните течности трябва да бъдат внимателно проследявани. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат тежка или персистираща диария, гадене, повръщане. Пациентите, които показват признаци или симптоми на дехидратация или хиповолемия, трябва незабавно да бъдат лекувани.

Помощни вещества с известно действие

В зависимост от приложението обем, този лекарствен продукт може да съдържа до 2,35 mmol (54 mg) натрий на доза, еквивалентни на 2,7% от максималния дневен прием 2 g натрий за възрастни, препоръчан от СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания на взаимодействията.

Тъй като не могат да се изключат взаимодействия с калций и фосфор, трябва да се обмисли прекъсване на приема на добавки с тези вещества и/или витамин D няколко дни преди започване на лечение с Xofigo.

Едновременно прилагана химиотерапия и Xofigo могат да имат адитивен ефект по отношение на костномозъчната супресия (вж. точка 4.4). Безопасността и ефикасността на едновременно приложение на химиотерапия и Xofigo не са установени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже

Не са провеждани репродуктивни проучвания върху животни с Xofigo.

Поради потенциални ефекти върху сперматогенезата, свързани с радиацията, мъжете трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението с Xofigo.

Бременност и кърмене

Xofigo не е показан при жени. Xofigo не трябва да се използва при жени, които са бременни или може да са бременни или да кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Xofigo върху фертилитета при хора.

На базата на проучвания при животни съществува потенциален риск радиацията от Xofigo да предизвика нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за консервиране на сперма преди началото на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xofigo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Xofigo се основава на данни от 600 пациенти, лекувани с Xofigo в проучването фаза III.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при пациенти, получаващи Xofigo, са диария, гадене, повръщане, тромбоцитопения и костна фрактура.

Най-сериозните нежелани реакции са тромбоцитопения и неутропения (вж. точка 4.4 и "Описание на избрани нежелани лекарствени реакции" по-долу).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани с Xofigo, са представени в следващата таблица. Те са класифицирани по системно-органични класове. Най-подходящият MedDRA термин се използва за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния. Нежеланите реакции от клиничните изпитвания са класифицирани в съответствие с тяхната честота. Честотите се дефинират като: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Xofigo

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Неутропения Панцитопения Левкопения	Лимфопения
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Костна фрактура		Остеопороза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакции на мястото на инжектиране	

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Костни фрактури

Xofigo повишава риска от костни фрактури (вж. точка 5.1). В клинични проучвания, съпътстващата употреба на бифосфонати или денозумаб намалява честотата на фрактурите при пациенти, лекувани с радий [²²³Ra] като монотерапия. Фрактури възникват до 24 месеца след първата доза радий [²²³Ra].

Тромбоцитопения и неутропения

Тромбоцитопения (всички степени) се е развила при 11,5% от пациентите, лекувани с Xofigo, и при 5,6% от пациентите, приемали плацебо. Тромбоцитопения степен 3 и 4 е наблюдавана при 6,3% от пациентите, лекувани с Xofigo, и при 2% от пациентите, приемали плацебо (вж. точка 4.4). Като цяло, честотата на тромбоцитопения степен 3 и 4 е по-ниска при пациенти, които преди това не са получавали доцетаксел (2,8% при пациентите, лекувани с Xofigo, спрямо 0,8% при пациентите, приемали плацебо) в сравнение с пациентите, които преди това са получавали доцетаксел (8,9% при пациентите, лекувани с Xofigo, спрямо 2,9% при пациентите, приемали плацебо). При EOD4 („superscan“) пациентите, тромбоцитопения (всички степени) се съобщава при 19,6% от пациентите, лекувани с Xofigo и при 6,7% от пациентите, приемали плацебо. Степен 3 и 4 тромбоцитопения се наблюдава при 5,9% от пациентите, лекувани с Xofigo и при 6,7% от пациентите, приемали плацебо (вж. точка 4.4).

Неутропения (всички степени) се съобщава при 5% от пациентите, лекувани с Xofigo, и при 1% от пациентите, приемали плацебо. Неутропения степен 3 и 4 е наблюдавана при 2,2% от пациентите, лекувани с Xofigo, и при 0,7% от пациентите, приемали плацебо. Като цяло, честотата на неутропения степен 3 и 4 е била по-ниска при пациенти, които преди това не са получавали доцетаксел (0,8% при пациентите, лекувани с Xofigo, спрямо 0,8% при пациентите, приемали плацебо) в сравнение с пациентите, които преди това са получавали доцетаксел (3,2% при пациентите, лекувани с Xofigo, спрямо 0,6% при пациентите, приемали плацебо).

При едно проучване фаза I най-ниските стойности на неутрофилите и тромбоцитите са достигнати 2 до 3 седмици след интравенозно приложение на единична доза Xofigo.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране степен 1 и 2 като еритем, болка и оток се съобщават при 1,2% от пациентите, лекувани с Xofigo, и в 0% от пациентите, приемали плацебо.

Вторични злокачествени неоплазми

Xofigo допринася за общата продължителна кумулативна експозиция на радиация на пациентите. Продължителната кумулативна експозиция на радиация може да е свързана с повишен риск от рак или вродени дефекти. По-специално, рискът от остеосаркома, миелодиспластичен синдром и левкемии може да се увеличи.

Няма съобщени случаи на рак, индуциран от Xofigo, от клиничните проучвания при проследяване за период до три години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за неволно предозиране на Xofigo по време на клиничните проучвания.

Няма специфичен антидот. В случай на непреднамерено предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки, включително проследяване за евентуална хематологична и стомашно-чревна токсичност.

Единични дози Xofigo, съдържащи активност до 296 kBq на килограм телесно тегло, са били оценени при едно клинично проучване фаза I и не е наблюдавана дозолимитираща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: терапевтични радиофармацевтици, други терапевтични радиофармацевтици, разни терапевтични радиофармацевтици, АТС код: V10XX03.

Механизъм на действие

Xofigo представлява терапевтичен продукт, излъчващ алфа-частици .

Активната част радий [^{223}Ra] (под формата на радиев [^{223}Ra] дихлорид) наподобява калция и селективно се натрупва в костната тъкан, по-специално в зоните на костни метастази, като формира комплекси с костното минерално вещество хидроксиапатит. Високият линеен трансфер на енергия на алфа-емитерите (80 keV/микрометър) води до нарушаване на двойната верига на ДНК с висока честота в прилежащите туморни клетки, което води до мощен цитотоксичен ефект. Допълнителните ефекти върху микросредата на тумора, включително остеобластите и остеокластите, също допринасят за ефикасността *in vivo*. Обхватът на алфа частиците от радий [^{223}Ra] е по-малък от 100 микрометра (по-малко от 10 клетъчни диаметра), което свежда до минимум увреждането на околната нормална тъкан.

Фармакодинамични ефекти

В сравнение с плацебо, установена е значима разлика в полза на Xofigo за всичките пет серумни биомаркера на костната обмяна, проучени в едно рандомизирано проучване фаза II (маркери за костнообразуване: костна алкална фосфатаза [ALP], обща ALP и проколаген I N пропептид [PINP], маркери за костна резорбция: С-терминален кръстосано-свързан телопептид на колаген тип I / серумен С-терминален кръстосано-свързан телопептид на колаген тип I [S-CTX-I] и кръстосано-свързан С-телопептид на колаген тип I [ICTP]).

Сърдечна електрофизиология / удължаване на QT интервала

Не са наблюдавани значими ефекти върху удължаването на QTc след интравенозно инжектиране на Xofigo в сравнение с плацебо в подгрупа от 29 пациенти в проучване фаза III (ALSYMPCA).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната безопасност и ефикасност на Xofigo са оценени при едно двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III с прилагане на многократни дози (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) при пациенти с резистентен на кастрация карцином на простатата със симптоматични костни метастази. Изключени са пациентите с висцерални метастази и малигнена лимфаденопатия, надвишаваща 3 см.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост. Главните вторични крайни точки включват времето за симптоматични скелетни събития (ССС), времето за прогресия на общата алкална фосфатаза (ALP), времето за прогресия на простатно-специфичния антиген (PSA), отговор на общата ALP и нормализиране на общата ALP.

Към датата на заключване на данните за предварително планирания междинен анализ (потвърждаващ анализ) общо 809 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Xofigo 55 kBq/kg интравенозно на всеки 4 седмици за общо 6 цикъла (N = 541) плюс най-доброто стандартно лечение или съответното плацебо плюс най-доброто стандартно лечение (N = 268). Най-доброто стандартно лечение включва напр. локална външна лъчетерапия, бифосфонати, кортикостероиди, антиандрогени, естрогени, естрамустин или кетоконазол.

Актуализиран описателен анализ на безопасността и общата преживяемост е проведен при 921 рандомизирани пациенти преди извършването на кръстосване (т.е. предлагане на пациентите от плацебо групата да получават лечение с Xofigo).

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването (популация за междинен анализ) са били подобни в групите на Xofigo и на плацебо и са представени по-долу за Xofigo:

- средната възраст на пациентите е 70 години (интервал 49 до 90 години).
- 87% от включените в проучването пациенти са имали скор за функционален статус 0-1 по ECOG.
- 41% са получавали бифосфонати.
- 42% от пациентите не са получавали преди това доцетаксел, защото е било преценено, че са неподходящи за това или са отказали да получават доцетаксел.
- 46% от пациентите не са имали болки или са имали болки степен 1 по скалата на СЗО (асимптомни или с лека симптоматика) и 54% са имали болки степен 2-3 по скалата на СЗО.
- 16% от пациентите са имали < 6 костни метастази, 44% от пациентите са имали между 6 и 20 костни метастази, 40% от пациентите са имали повече от 20 костни метастази или "superscan".

По време на периода на лечение 83% от пациентите са получавали агонисти на лутеинизиращ хормон-рилизинг хормона (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone) и 21% от пациентите са получавали едновременно антиандрогени.

Резултатите от междинния и актуализирания анализ показват, че общата преживяемост е значително по-дълга при пациентите, лекувани с Xofigo плюс най-доброто стандартно лечение, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо плюс най-доброто стандартно лечение (вж. Таблица 2 и Фигура 1). По-висок процент на смъртните случаи, които не са свързани с рак на простата, се наблюдават в групата на плацебо (26/541, 4,8% в рамото Xofigo в сравнение с 23/268, 8,6% в рамото с плацебо).

Таблица 2: Резултати за преживяемостта от проучване фаза III ALSYMPCA

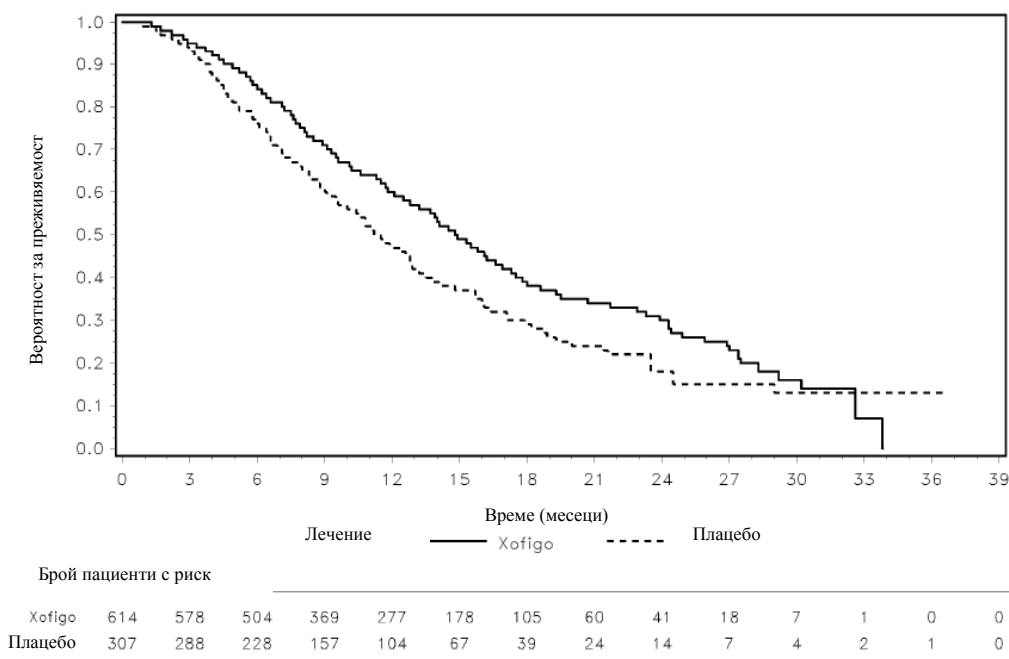
	Xofigo	Плацебо
Междинен анализ	N = 541	N = 268
Брой (%) смъртни случаи	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% ДИ)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Коефициент на риск ^b (95% ДИ)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-стойност ^a (двустранна)	0,00185	
Актуализиран анализ	N = 614	N = 307
Брой (%) смъртни случаи	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% ДИ)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Коефициент на риск ^b (95% ДИ)	0,695 (0,581 – 0,832)	

ДИ = доверителен интервал

^a Проучването фаза 3 ALSYMPCA бе спряно за ефикасност след междинния анализ. Тъй като актуализираният анализ е представен само с описателна цел, не се дава p-стойност.

^b Коефициент на риск (Xofigo към placebo) < 1 в полза на Xofigo.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (актуализиран анализ)



Резултатите от междинния анализ и актуализирания анализ също показват значително подобрене за всички основни вторични крайни точки в групата на лечение с Xofigo в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 3). Данните за времето до настъпване на събитие за прогресията на ALP са подкрепени от статистически значимо предимство по отношение на нормализирането на ALP и отговорите на ALP към седмица 12.

Таблица 3: Вторични крайни точки за ефикасност от проучването фаза III ALSYMPCA (междиен анализ)

		Честота		Анализ на време до настъпване на събитие (95% ДИ)				
		[брой (%) пациенти]		[медианен брой месеци]		Коефициент на риск < 1 в полза на Xofigo	p-стойност (описателен анализ)	
		Xofigo N = 541	Плацебо N = 268	Xofigo N = 541	Плацебо N = 268			
Симптоматично скелетно събитие (ССС)	Съставна крайна точка за СССР ^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	
	ССС компоненти	Външно облъчване за облекчаване на болката	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
		Компресия на гръбначния мозък	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
		Хирургична интервенция	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
		Костни фрактури	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
		Обща прогресия на ALP ^b	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
Прогресия на PSA ^г	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 = алкална фосфатаза; ДИ = доверителен интервал; NO = невъзможна оценка; PSA = простатно-специфичен антиген; SRE = симптоматично скелетно събитие

a Дефинирано като настъпване на което и да е от следните: външна лъчетерапия за облекчаване на болката или патологична фрактура, или компресия на гръбначния мозък, или свързана с тумора ортопедична хирургична интервенция

b Невъзможна оценка поради недостатъчно събития след медианата

v Дефинирано като $\geq 25\%$ повишение в сравнение с изходните стойности/надир.

г Дефинирано като $\geq 25\%$ повишение и повишение на абсолютната стойност ≥ 2 ng/ml в сравнение с изходните стойности/надир.

Анализ на преживяемостта по подгрупи

Анализът на преживяемостта по подгрупи показва стабилна полза по отношение на преживяемостта за лечението с Xofigo, независимо от употреба на бифосфонати към момента при изходни стойности и предходна употреба на доцетаксел.

При проучването фаза III ALSYMPCA не може да се демонстрира статистически значима полза от лечението по отношение на общата преживяемост в подгрупите от пациенти с по-малко от 6 метастази (коефициент на риска (KR) за радий [²²³Ra] спрямо плацебо 0,901; 95 ДИ [0,553 - 1,466], $p=0,674$) или изходни стойности на общата алкална фосфатаза (ALP) < 220 U/l (KR 0,823; 95% ДИ [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Следователно, ефикасността може да бъде намалена при пациенти с ниско ниво на остеобластна активност на техните костни метастази.

Качество на живот

Свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life - HRQOL) е било оценено при проучването фаза III ALSYMPCA с помощта на специфични въпросници: EQ-5D (генеричен инструмент) и FACT-P (специфичен за рака на простата инструмент). И при двете групи се наблюдава влошаване на качеството на живот. В сравнение с плацебо, влошаването на качеството на живот е по-бавно при Xofigo по време на периода на лечение, измерено чрез EQ 5D индекс за оценка на полезност (-0,040 спрямо -0,109, $p = 0,001$), EQ 5D скорове от самооценка на здравословното състояние по визуална аналогова скала (VAS) (-2,661 спрямо -5,860, $p = 0,018$) и общ скор по FACR P (-3,880 спрямо -7,651, $p = 0,006$), но не е достатъчно за публикуване, поради несъществени разлики. Съществуват ограничени доказателства, че забавянето на влошаването на HRQOL продължава след периода на лечение.

Облекчаване на болката

Резултатите от проучването фаза III ALSYPMCA относно времето до провеждане на лъчетерапия с външно облъчване (EBRT - external beam radiation therapy) за облекчаване на болката и по-малкият брой пациенти, съобщаващи за костна болка като нежелана реакция в групата на лечение с Xofigo, показват положителен ефект по отношение на костната болка.

Последващо лечение с цитотоксични вещества

В хода на проучването ALSYPMCA с рандомизация в съотношение 2:1 93 (15,5%) пациенти в групата на Xofigo и 54 (17,9%) пациенти в групата на плацебо са получили цитотоксична химиотерапия в различни моменти след последното лечение. Не са установени разлики в хематологичните лабораторни стойности между двете групи.

Комбиниране с абиратерон и преднизон/преднизолон

Клиничната ефикасност и безопасност на едновременното започване на лечение с Xofigo, абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон са оценени в рандомизирано, плацебо-контролирано многоцентрово проучване фаза III (проучване ERA-223) при 806 пациенти, нелекувани преди с химиотерапия, с липсващи или леко изразени симптоми на резистентен на кастрация карцином на простатата с костни метастази. Проучването е разслепено рано, въз основа на препоръка на Независимата комисия за проследяване на данни (Independent Data Monitoring Committee). При междинен анализ е наблюдавана повишена честота на фрактури (28,6% спрямо 11,4%) и намалена медиана на общата преживяемост (30,7 месеца спрямо 33,3 месеца, КР 1,195, 95% ДИ [0,950 - 1,505], $p=0,13$) при пациенти, приемащи Xofigo в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с Xofigo във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на всички заболявания, включени в категория злокачествени неоплазми (с изключение на тумори на централната нервна система, неоплазми на хематопоеичните и лимфоидните тъкани) и при лечението на мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо въведение

Данни за фармакокинетика, биоразпределение и дозиметрия са получени от 3 проучвания фаза I. Фармакокинетичните данни са получени от 25 пациенти при активност, варираща от 51 до 276 kBq/kg. Данни за фармакокинетика, биоразпределение и дозиметрия са получени от 6 пациенти при активност 110 kBq/kg, приложена двукратно през 6 седмици, и от 10 пациенти при активност 55, 110 или 221 kBq/kg.

Абсорбция

Xofigo се прилага под формата на интравенозна инжекция и поради това бионаличността е 100%.

Разпределение и поемане от органите

След интравенозно инжектиране радий [^{223}Ra] се изчиства бързо от кръвта и се инкорпорира предимно в костите и костните метастази или се отделя в червата.

Петнадесет минути след инжектирането около 20% от инжектираната активност остава в кръвта. След 4 часа около 4% от инжектираната активност остава в кръвта, като намалява до по-малко от 1% 24 часа след инжектирането. Обемът на разпределение е по-голям от обема на кръвта, което показва разпределение към периферните компартименти.

Десет минути след инжектиране се наблюдава активност в костите и в червата. 4 часа след инжектиране, средният процент на радиоактивната доза в костите и червата е приблизително 61% и 49% съответно.

Не се наблюдава значимо поемане от други органи като сърцето, черния дроб, бъбреците, пикочния мехур и далака 4 часа след инжектиране.

Биотрансформация

Радий [^{223}Ra] е изотоп, който се разпада и не се метаболизира.

Елиминиране

Основният път на елиминиране от организма е екскреция чрез фекалиите. Около 5% се екскретират в урината и няма данни за хепатобилиарна екскреция.

Измерванията на цяло тяло 7 дни след инжектирането (след корекция за разпад) показват, че приложената радиоактивност се екскретира от организма с медиана 76%. Скоростта на елиминиране на радиев [^{223}Ra] дихлорид от стомашно-чревния тракт се влияе от високата вариабилност на скоростта на чревния пасаж в популацията при нормален интервал за евакуация на червата от един път дневно до един път седмично.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните характеристики на радиев [^{223}Ra] дихлорид са линейни в изследвания интервал на активност (51 до 276 kBq/kg).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Xofigo при деца и юноши на възраст до 18 години не са проучени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

При изпитвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане при плъхове основните находки са намалено наддаване на тегло, хематологични промени, понижена серумна алкална фосфатаза и микроскопски находки в костния мозък (изчерпване на хематопоеичните клетки, фиброза), в слезката (вторична екстрамедуларна хемопоеза) и в костите (изчерпване на остеоцитите, остеобластите, остеокластите, фибро-костни лезии, прекъсване/разрушаване на епифизата/растежната линия). Тези промени са свързани с радиационно-индуцирано увреждане на хемопоезата и намаляване на остеогенезата и започват при най-ниската активност 22 kBq на килограм телесно тегло (0,4 от препоръчителната клинична доза).

При кучета са наблюдавани хематологични промени като се започне от най-ниската активност от 55 kBq/kg, препоръчителната клинична доза. Дозолимитираща миелотоксичност се наблюдава при кучета след еднократно прилагане на 497 kBq радиев [^{223}Ra] дихлорид на килограм телесно тегло (9 пъти над препоръчителната клинична активност).

След многократно приложение на препоръчителната клинична активност от 55 kBq на килограм телесно тегло веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 6 месеца, две кучета развиват тазови фрактури без разместване. Поради наличието на остеолиза на трабекуларната кост и на други места по костите на третирани животни в различна степен, спонтанна фрактура в контекста на остеолиза не може да бъде изключена. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Наблюдавано е отлепване на ретината при кучета след еднократно инжектиране на активности от 166 и 497 kBq на килограм телесно тегло (3 и 9 пъти над препоръчителната клинична доза), но не и след многократно приложение на препоръчителната клинична активност от 55 kBq на килограм телесно тегло веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 6 месеца. Точният механизъм на предизвикване на отлепване на ретината не е известен, но литературни данни показват, че радий се натрупва специфично в *tapetum lucidum* в очите при кучета. Тъй като хората нямат *tapetum lucidum*, клиничното значение на тези промени при хора не е установено. Няма съобщения за случаи на отлепване на ретината при клиничните проучвания.

Не са наблюдавани хистологични промени в органите, участващи в екскрецията на радиев [²²³Ra] дихлорид.

Остеосаркоми, известен ефект на радионуклидите с тропизъм към костите, са наблюдавани при клинично значими дози при плъхове 7 - 12 месеца след началото на лечението. При проучванията с кучета не са наблюдавани остеосаркоми. Няма съобщения за случай на остеосарком при клиничните проучвания с Xofigo. Рискът пациентите да развият остеосаркоми при експозиция на радий [²²³Ra] не е известен към момента. Наличието на неопластични промени, различни от остеосарком, се съобщава и в проучванията за хронична токсичност (12 до 15 месеца) при плъхове (вж. точка 4.8).

Ембриотоксичност / Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието. По принцип, радионуклидите повлияват репродукцията и развитието.

Установен е минимален брой абнормни сперматоцити в отделни семенни каналчета в тестисите на мъжки плъхове след еднократно прилагане на ≥ 2270 kBq/kg телесно тегло радиев [²²³Ra] дихлорид (≥ 41 пъти над препоръчителната клинична активност). Изглежда, че иначе тестисите функционират нормално и епидидимите показват нормално съдържание на сперматоцити. Наблюдавани са маточни полипи (ендометриална строма) при женски плъхове след еднократно или многократно приложение на ≥ 359 kBq/kg телесно тегло радиев [²²³Ra] дихлорид ($\geq 6,5$ пъти над препоръчителната клинична активност).

Тъй като радий [²²³Ra] се разпределя основно в костите, потенциалният риск за нежелани ефекти в мъжките гонади при пациенти с рак на простатата, резистентен на кастрация, е много нисък, но не може да бъде изключен (вж. точка 4.6).

Генотоксичност / карциногенност

Не са провеждани проучвания за мутагенен и карциногенен потенциал на Xofigo. Като цяло се приема, че радионуклидите са генотоксични и карциногенни.

Фармакологични проучвания за безопасност

Не са наблюдавани значими ефекти върху жизненоважните органни системи, т.е. сърдечно-съдовата (кучета), дихателната или централната нервна система (плъхове), след еднократно прилагане на активности от 497 до 1100 kBq на килограм телесно тегло (9 [кучета] до 20 [плъхове] пъти над препоръчителната клинична активност).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции
Натриев цитрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина, разредена

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

28 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранението на Xofigo следва да става съгласно националните разпоредби за радиоактивни материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен флакон от стъкло тип 1, затворен със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатана с фолио от етилен тетрафлуоретилен (ETFE) и алуминиева обкатка, съдържащ 6 ml инжекционен разтвор.

Флаконът се съхранява в оловен контейнер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предупреждения

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица, в специализирани клиници. Тяхното получаване, съхранение, употреба, транспортиране и изхвърляне подлежат на регулация и/или лицензиране от компетентната официална организация.

С Xofigo трябва да се работи по начин, отговарящ както на изискванията за радиационна безопасност, така и на тези за радиофармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

Радиационна защита

Гама-радиацията, свързана с разпадането на радий [^{223}Ra] и неговите дъщерни продукти, позволява измерването на радиоактивността на Xofigo и установяването на замърсяване с него с помощта на стандартни инструменти.

Прилагането на радиофармацевтици създава потенциален риск за странични лица от външна радиация или замърсяване от разлив на урина, фекалии, повърнати материи и др. Следователно трябва да се вземат предпазни мерки за радиационна защита в съответствие с националните разпоредби. Трябва да се внимава при работа с материали, като спално бельо, които влизат в контакт с такива телесни течности. Въпреки че радий [^{223}Ra] е източник предимно на алфа-лъчи, разпадът на радий [^{223}Ra] и радиоактивните му дъщерни изотопи е свързан и с гама- и бета-радиация. Експозицията на външна радиация, свързана с работата с дозата за пациента, е значително по-ниска в

сравнение с други радиофармацевтици за терапевтични цели, понеже приложената радиоактивност обикновено е под 8 MBq. Въпреки това, в съответствие с правилото ALARA (As Low As Reasonably Achievable - толкова ниска, колкото може да се постигне) за да се сведе до минимум експозицията на радиация, се препоръчва да се сведе до минимум времето, прекарано в зоните с радиация, да се увеличи до максимум разстоянието до източниците на радиация и да се използва подходящо екраниране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички материали, използвани във връзка с подготовката или прилагането на Xofigo трябва да се третират като радиоактивен отпадък.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/873/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013 г

Дата на последно подновяване: 21 юни 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Изчисляването на абсорбираната доза радиация е направено на база на клиничните данни за биоразпределение. Изчисленията на абсорбираните дози са извършени с помощта на OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling), софтуер, базиран на алгоритъма Medical Internal Radiation Dose (MIRD), който широко се използва за утвърдени бета- и гама-излъчващи радионуклиди. За радий [^{223}Ra], като излъчващ основно алфа-частици, са направени допълнителни допускания за червата, червения костен мозък и костните/остеогенните клетки, за да се осигурят възможно най-добри изчисления на абсорбираната доза за Xofigo, като се имат предвид наблюдаваното му биоразпределение и специфични характеристики (вж. таблица 4).

Таблица 4: Изчислени абсорбирани дози радиация от органите

Таргетен орган	Алфа ¹ -лъчение (Gy/MBq)	Бета-лъчение (Gy/MBq)	Гама-лъчение (Gy/MBq)	Обща доза (Gy/MBq)	Коефициент на вариация (%)
Надбъбречни жлези	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Мозък	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Гърди	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Стена на жлъчен мехур	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Стена в ДДЧ ^{2 0}	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Стена на тънки черва	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Стомашна стена	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Стена на ГДЧ ^{3 0}	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Сърдечна стена	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Бъбреци	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Черен дроб	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Бели дробове	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Мускули	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Яйчници	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Панкреас	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Червен костен мозък	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Остеогенни клетки	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Кожа	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Слезка	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Тестиси	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Тимус	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Щитовидна жлеза	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Стена на пикочен мехур	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Матка	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Цяло тяло	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Понеже в повечето от наблюдаваните меки тъкани няма поемане на радий [²²³Ra], делът на алфа-лъчението към общата доза за органа е приравнен на нула за тези органи.

²ДДЧ: долни отдели на дебелото черво

³ГДЧ: горни отдели на дебелото черво

⁴Данните за абсорбираната доза в белите дробове се базират на изчисление, получено от модел, при който се използват сборни данни за „време в кръвта-активност“ от всички участници

Наблюдаваните при клиничните проучвания с Xofigo хематологични нежелани реакции са с много по-ниска честота и тежест в сравнение с очакваните от изчислените абсорбирани дози от червения костен мозък. Това може да бъде свързано с пространственото разпределение на лъчението от алфа-частици, водещо до неравномерна доза радиация на костния мозък.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Този лекарствен продукт трябва да се изследва визуално преди употреба. Xofigo представлява бистър, безцветен разтвор и не трябва да се използва, ако има промяна в цвета, наличие на видими частици или ако опаковката е повредена.

Xofigo е готов за употреба разтвор и не трябва да се разрежда или да се смесва с други разтвори.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Обемът, който трябва да се приложи на даден пациент, трябва да се изчисли с помощта на:

- Телесното тегло на пациента (kg)
- Дозата (55 kBq/kg телесно тегло)
- Радиоактивността на продукта (1100 kBq/ml) към референтната дата. Референтната дата е отбелязана върху флакона и етикета на оловния контейнер.
- Факторът за корекция за разпад (DK - decay correction), за коригиране за физическия разпад на радий [²²³Ra]. С всеки флакон е предоставена таблица с фактори за корекция за разпад, като част от книжката (преди листовката).

Количеството радиоактивност в изтегления обем трябва да се потвърди чрез измерване с подходящо калибриран актинометър.

Общият обем, който трябва да се приложи на пациента, се изчислява, както следва:

$$\text{Обем, който ще се приложи (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg) x активност (55 kBq/kg телесно тегло)}}{\text{DK фактор x 1100 kBq/ml}}$$

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Норвегия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>ПРУ ще проведе и ще предостави резултатите от рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза IV съгласно одобрен протокол, за допълнително охарактеризиране на ефикасността и безопасността, по-специално риска от фрактури, риска от образуване на висцерални и метастази на лимфните възли при лечение с радий [²²³Ra] за разрешеното показание.</p> <p>В протокола трябва да бъде предвидена стратифицирана рандомизация на пациентите според нивата на костната ALP.</p>	<p>2-ро тримесечие на 2024 г.</p>
<p>ПРУ ще проведе и ще предостави резултатите от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS), базиращи се на данните от Шведската база данни за карцином на простатата (Prostate Cancer Data Base Sweden, PCBaSe) и други свързани скандинавски регистри на раковите заболявания или други подходящи източници на данни, за да се охарактеризира допълнително безопасността на радий [²²³Ra] при разрешеното показание.</p>	<p>1-во тримесечие на 2020 г.</p>
<p>ПРУ ще проведе и ще предостави резултатите от проучване за биоразпределение фаза IV съгласно одобрен протокол, за да се охарактеризира допълнително корелацията между степента на заболяването, дозата и разпределението на радий [²²³Ra] в костните метастази спрямо местата на костно увреждане (например остеопороза) спрямо нормална костна структура.</p>	<p>3-то тримесечие на 2020 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЛОВЕН КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хоfigo 1100 kBq/ml инжекционен разтвор
радиев [²²³Ra] дихлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml от разтвора съдържа 1100 kBq радиев [²²³Ra] дихлорид (radium Ra 223 dichloride),
съответстващи на 0,58 ng радий [²²³Ra] към референтната дата.
Всеки флакон съдържа 6 ml разтвор (6,6 MBq радиев [²²³Ra] дихлорид към референтната дата).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции, натриев цитрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина. Вижте листовката за
повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 ml
1100 kBq/ml в 12 h (СЕТ) Реф. дата: [ДД/ММ/ГГГГ]
6,6 MBq/флакон в 12 h (СЕТ) Реф. дата: [ДД/ММ/ГГГГ]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Трябва да се съхранява съгласно националните разпоредби за радиоактивни материали.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

[Лого на Bayer]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/873/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xofigo 1100 kBq/ml инжекционен разтвор
радиев [²²³Ra] дихлорид
За интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 ml
6,6 MBq/флакон в 12 h (СЕТ) Реф. дата: [ДД/ММ/ГГГГ]

6. ДРУГО



[Bayer logo]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Хоfigo 1100 kBq/ml инжекционен разтвор радиев [²²³Ra] дихлорид (Radium Ra 223 dichloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4).

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, който контролира процедурата.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Хоfigo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Хоfigo
3. Как се използва Хоfigo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Хоfigo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Хоfigo и за какво се използва

Това лекарство съдържа активното вещество радиев [²²³Ra] дихлорид.

Хоfigo се използва за лечение на възрастни с напреднал, устойчив на кастрация рак на простатата при прогресия след най-малко две други противоракови лечения отделно от лечението за поддържане на понижените нива на мъжки хормон (хормонална терапия) или които не могат да приемат друго противораково лечение. Устойчивият на кастрация рак на простатата е рак на простата (жлеза на мъжката полова система), който не се повлиява от лечение, намаляващо мъжките хормони. Хоfigo се използва само когато заболяването се е разпространило в костите, но не се е разпространило в други вътрешни органи, и причинява симптоми (напр. болка).

Хоfigo съдържа радиоактивното вещество радий [²²³Ra], който наподобява калция, който се намира в костите. Когато се инжектира на пациента, радий [²²³Ra] достига до костта, където ракът се е разпространил, и там излъчва радиация с малък обхват (алфа-частици), която убива околните раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Хоfigo

Хоfigo не трябва да се прилага

- в комбинация с абиратерон и преднизон/преднизолон (които се използват заедно за лечение на рак на простатата).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Хоfigo

- Хоfigo не трябва да се прилага в комбинация с абиратерон и преднизон/преднизолон поради възможно повишаване на риска от костни фрактури или смъртни случаи. Освен това, не са установени напълно ефектите на Хоfigo в комбинация с други лекарства, използвани за лечение

на метастатичен рак на простатата. Ако вече приемате някое от тези лекарства, моля информирайте Вашия лекар.

- Ако планирате да приемате Xofigo след лечение с абиратерон и преднизон/преднизолон, трябва да изчакате 5 дни, преди да започнете лечение с Xofigo.
- Ако планирате да приемате друга противоракова терапия след лечение с Xofigo, трябва да изчакате поне 30 дни, преди да започнете лечение.
- Xofigo не се препоръчва, ако рактът в костите Ви не причинява симптоми, като болка.
- Xofigo може да доведе до намаляване на броя на белите и червените кръвни клетки и тромбоцитите. **Преди започване на лечението и преди всяка следваща доза Вашият лекар ще Ви направи изследвания на кръвта.** В зависимост от резултатите от тези тестове Вашият лекар ще реши дали лечението може да се започне, може да продължи или трябва да се отложи или прекрати.
- Ако имате **намалено производство на бели и червени кръвни клетки в костния мозък**, напр. ако сте получили предшестваща химиотерапия (други лекарства, използвани за убиване на раковите клетки) и/или лъчетерапия, може да сте изложени на по-висок риск и Вашият лекар ще Ви даде Xofigo с повишено внимание.
- Ако туморът Ви се е разпространил в костта в голяма степен, също има по-голяма вероятност да имате намален брой бели и червени кръвни клетки и тромбоцити, така че Вашият лекар ще Ви даде Xofigo с повишено внимание.
- Ограничените налични данни показват, че няма съществени разлики в производството на бели и червени кръвни клетки при пациентите, подложени на химиотерапия след лечение с Xofigo, в сравнение с тези, които не са получавали Xofigo.
- Няма данни за използването на Xofigo при пациенти с **болест на Крон** (хронично възпалително заболяване на червата) и **улцерозен (язвен) колит** (хронично възпаление на дебелото черво). Тъй като Xofigo се отделя в изпражненията, може да влоши остро възпаление на червата Ви. Ето защо, ако страдате от тези заболявания, Вашият лекар внимателно ще прецени, дали може да бъдете лекувани с Xofigo.
- Ако страдате от нелекувана **компресия на гръбначния мозък** или ако се смята, че е вероятно да развие компресия на гръбначния мозък (притискане на гръбначно-мозъчните нерви, което може да бъде причинено от тумор или друга лезия), Вашият лекар първо ще лекува това заболяване по съответния стандарт преди започване или продължаване на лечението с Xofigo.
- Ако имате **остеопороза** или известен повишен риск от фрактури (например **неотдавнашна костна фрактура, чупливи кости**) или приемате, или някога сте приемали **стероиди** (например преднизон/преднизолон), моля, информирайте Вашия лекар. Може да сте с повишен риск от костни фрактури. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за предотвратяване на костни фрактури, преди да започнете или да продължите лечението с Xofigo.
- Ако получите някаква **нова или необичайна болка**, или **подуване в областта на костите** преди, по време на или след лечение с Xofigo, трябва да се консултирате с Вашия лекар.
- Ако получите **костна фрактура**, Вашият лекар първо ще стабилизира счупената кост преди започване или продължаване на лечението с Xofigo. Ако приемате или сте приемали **бифосфонати** или сте получили химиотерапия преди началото на лечението с Xofigo, моля уведомете Вашия лекар. Рискът от **остеонекроза на челюстта** (мъртва тъкан в челюстната кост, която се наблюдава основно при пациенти, които са лекувани с бифосфонати), не може да се изключи (вж. точка 4).
- Xofigo допринася за общото дългосрочно излагане на радиация с натрупване. Общото дългосрочно излагане на радиация с натрупване може да увеличи риска за развитие на рак (по-специално рак на костите и левкемия) и наследствени аномалии. Няма съобщени случаи на рак, причинен от Xofigo, от клиничните проучвания при проследяване за период до три години.

Вашият лекар ще изследва здравословното състояние на Вашите кости, преди да реши дали може да Ви се дава Xofigo. По време на лечението и в продължение на 2 години след започване на лечението с Xofigo, Вашият лекар ще проследява непрекъснато здравословното състояние на Вашите кости.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Xofigo

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарства.

Xofigo не трябва да се дава в комбинация с абиратерон и преднизон/преднизолон поради възможно повишаване на риска от костна фрактура или смърт. Освен това, не са установени напълно ефектите на Xofigo в комбинация с други системни лекарства, използвани за лечение на метастатичен рак на простатата. Ако вече приемате едно от тези лекарства, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако приемате или някога сте приемали бифосфонати или други лекарства за предпазване на здравословното състояние на Вашите кости или стероиди (например преднизон/преднизолон) преди лечението с Xofigo, моля, информирайте Вашия лекар. Може да сте с по-висок риск от костни фрактури.

Ако приемате калций, фосфор и/или витамин D, Вашият лекар внимателно ще прецени дали трябва да спрете временно приема на тези вещества преди да започнете лечение с Xofigo.

Няма данни за употребата на Xofigo едновременно с химиотерапия (други лекарства, използвани за убиване на раковите клетки). Едновременното приложение на Xofigo и химиотерапия може да доведе до допълнителен спад на броя на белите и червените кръвните клетки и тромбоцитите Ви.

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Xofigo не е предназначен за употреба при жени и не трябва да се прилага при жени, които са или могат да бъдат бременни или да кърмят.

Контрацепция при мъже и жени

Ако имате полов контакт с жена, която би могла да забременее, е препоръчително да използвате ефективни методи за контрол на раждаемостта по време на и до 6 месеца след лечение с Xofigo.

Фертилитет

Съществува потенциален риск радиацията от Xofigo да повлияе на Вашия фертилитет. Моля попитайте Вашия лекар как това би могло да Ви се отрази, особено ако планирате да имате деца в бъдеще. Може евентуално да потърсите съвет за консервиране на сперма преди началото на лечението.

Шофиране и работа с машини

Приема се, че е малко вероятно Xofigo да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Xofigo съдържа натрий

В зависимост от приложения обем, това лекарство може да съдържа до 54 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на доза. Това отговаря на 2,7% от препоръчителния максимален дневен прием при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се използва Xofigo

Съществуват строги закони относно употребата, работата със и изхвърлянето на лекарства като Xofigo. Той може да се използва само в зони със специален контрол. С този продукт ще работят и ще Ви го приложат само хора, които са обучени и имат квалификация за безопасното му използване.

Тези хора ще положат специални усилия за безопасното използване на този продукт и ще Ви информират за своите действия.

Дозата, която получавате, зависи от телесното Ви тегло. Лекарят, наблюдаващ процедурата, ще изчисли количеството на Xofigo, което ще се използва във Вашия случай.

Препоръчителната доза е 55 Xofigo kBq (Бекерел, единица, която се използва за изразяване на радиоактивност) на килограм телесно тегло.

Не е необходимо коригиране на дозата, ако сте на възраст 65 години или по-възрастни, или ако имате намалена функция на бъбреците или черния дроб.

Приложение на Xofigo и описание на процедурата

Xofigo се инжектира бавно чрез игла в една от вените Ви (интравенозно). Медицинският специалист ще промие венозния катетър или канюлата с физиологичен разтвор преди и след инжектирането.

Продължителност на процедурата

- Xofigo се прилага веднъж на всеки 4 седмици, общо 6 инжекции.
- Няма налични данни за безопасността и ефикасността на лечението с повече от 6 инжекции Xofigo.

След приложение на Xofigo

- Трябва да се внимава при работа с материали, като спално бельо, които влизат в контакт с телесните течности (като разлив на урина, изпражнения, повръщане и др.). Xofigo се отделя главно чрез изпражненията. Лекарят ще Ви каже дали трябва да вземате някакви специални предпазни мерки след като Ви е било приложено това лекарство. Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Xofigo

Предозиране е малко вероятно.

Въпреки това, в случай на неволно предозиране, Вашият лекар ще започне подходящо поддържащо лечение и ще Ви изследва за промени в броя на белите и червените кръвни клетки, както и за стомашно-чревни симптоми (напр. диария, гадене и повръщане).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Xofigo, моля попитайте лекаря, който контролира процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции при пациенти, приемащи Xofigo са

- **намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта** (тромбоцитопения)
- **намаляване на броя на неутрофилите, вид бели кръвни клетки** (неутропения, която може да доведе до повишен риск от инфекция).

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите следните симптоми, тъй като те може да са признаци на тромбоцитопения или неутропения (вижте по-горе):

- **необичайни синини по кожата,**
- **повече от обичайното кръвене** след нараняване,
- **повишена температура,**
- или, ако изглежда, че често боледувате от **инфекции.**

Вашият лекар ще Ви направи изследвания на кръвта преди започване на лечението и преди всяка инжекция, за да провери броя на белите и червените кръвни клетки и тромбоцитите (вижте още точка 2).

Най-честите нежелани реакции при пациенти, приемащи Xofigo (много чести [могат да засегнат повече от 1 на 10 души]) са:

- **диария, гадене, повръщане, тромбоцитопения (намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта) и костна фрактура.**

Риск от дехидратация: уведомете Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми: замаяност, повишена жажда, намалено уриниране или суха кожа, тъй като всички те могат да бъдат симптоми на дехидратация. Важно е дехидратацията да се избягва чрез пиене на много течности.

Други възможни нежелани реакции са изброени по-долу в зависимост от вероятността да настъпят:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения)
- намаляване на броя на неутрофилите, вид бели кръвни клетки (неутропения, която може да доведе до повишен риск от инфекция)
- намаляване на броя на червените и белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения).
- реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване на кожата [еритема], болка и подуване)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на лимфоцитите, вид бели кръвни клетки (лимфопения).
- отслабени кости (остеопороза).

Xofigo допринася за общото дългосрочно излагане на радиация с натрупване. Общото дългосрочно излагане на радиация с натрупване може да увеличи риска Ви за развитие на рак (по-специално рак на костите и левкемия) и наследствени аномалии. Няма съобщени случаи на рак, причинен от Xofigo, от клиничните проучвания при проследяване за период до три години.

Ако имате симптоми като болка, подуване или изтръпване на челюстта, чувство на тежест в челюстта или разклащане на зъб, моля, свържете се с Вашия лекар. Случаи на остеонекроза на челюстта (мъртва тъкан в челюстната кост, което се наблюдава главно при пациенти, които са лекувани с бифосфонати) са настъпвали при пациенти, лекувани с Xofigo. Всички тези случаи се наблюдават само при пациенти, получаващи бифосфонати преди или едновременно с лечението с Xofigo и химиотерапия преди лечението с Xofigo.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Xofigo

Няма да Ви се наложи да съхранявате това лекарство. Това лекарство се съхранява в подходящи помещения на отговорността на специалист. Съхранението на радиофармацевтиците трябва да съответства на националните разпоредби за радиоактивни материали.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Xofigo не бива да се използва след срока на годност, отбелязан на флакона и оловния контейнер. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Xofigo не трябва да се използва в случай на промяна в цвета, наличие на видими частици или дефект в контейнера.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xofigo

- **Активното вещество е:** радиев [^{223}Ra] дихлорид.

Всеки ml от разтвора съдържа 1100 kBq радиев [^{223}Ra] дихлорид, съответстващи на 0,58 ng радий [^{223}Ra] към референтната дата.

Всеки флакон съдържа 6 ml разтвор (6600 kBq радиев [^{223}Ra] дихлорид към референтната дата).

- **Другите съставки са:** вода за инжекции, натриев цитрат, натриев хлорид и хлороводородна киселина (вижте края на точка 2 за повече информация относно натрия).

Как изглежда Xofigo и какво съдържа опаковката

Xofigo е бистър и безцветен инжекционен разтвор. Той се предлага във флакон от безцветно стъкло, затворен със сива гумена запушалка и алуминиева обкатка. Флаконът съдържа 6 ml разтвор. Той е поставен в оловен контейнер.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Норвегия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 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

Дата на последно преразглеждане на книжката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната КХП на Xořigo се предоставя като откъсваща се част в края на печатната листовка в опаковката на продукта, с цел да се осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация относно прилагането и употребата на този радиофармацевтичен продукт.