

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofigo 1100 kBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

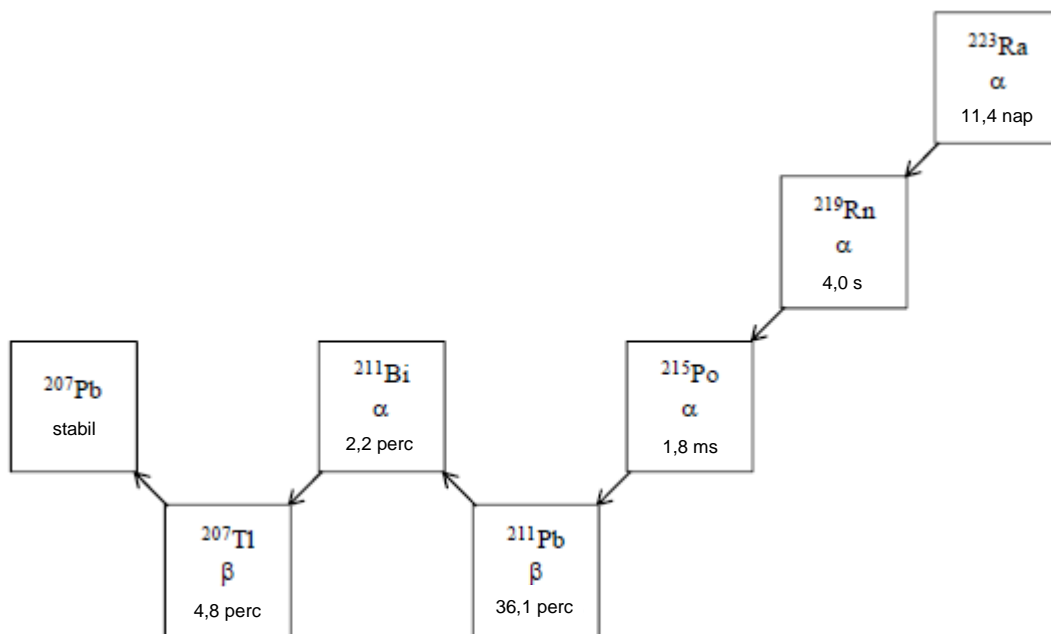
Milliliterenként 1100 kBq rádium ^{223}Ra -dikloridot (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride) tartalmaz, amely a referencia dátum alkalmával 0,58 ng rádium-223-nak felel meg. A rádium szabad ionként van jelen az oldatban.

Injekciós üvegenként 6 ml oldat (6,6 MBq rádium-223-diklorid a referencia dátum alkalmával).

A rádium-223 egy alfa-részecske kibocsátó, amelynek felezési ideje 11,4 nap. A rádium-223 fajlagos aktivitása 1,9 MBq/ng.

A rádium-223 hatfázisú bomlása ólom-207-té rövid életidejű származékelemen keresztül történik, amelyhez számos, különböző energiájú és kibocsátási valószínűségű alfa-, béta- és gamma emisszió társul. A rádium-223 illetve a származékeleinek alfa-részecske formájában kibocsátott energiafrakciója 95,3% (energiatartomány: 5,0 – 7,5 MeV). Béta-részecske formájában kibocsátott frakció 3,6% (az átlagos energia 0,445 MeV és 0,492 MeV), illetve a gamma sugárzás formájában kibocsátott energiafrakció 1,1% (energiatartomány: 0,01 – 1,27 MeV).

1. ábra: A rádium-223 bomlási lánc a fizikai felezési időikkel és a bomlás módjával:



Ismert hatású segédanyagok

Az oldat milliliterenként 0,194 mmol nátriumot tartalmaz (ami 4,5 mg-nak felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Átlátszó, színtelen, izotóniás oldat, amelynek pH-ja 6,0 és 8,0 között van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xofigo monoterápiában vagy luteinizáló hormon-felszabadító hormon (luteinising hormone releasing hormone LHRH) analóggal kombinációban adva felnőtt betegeknél javallott, metasztatikus castratio-rezisztens prosztatarák (metastatic castration-resistant prostate cancer mCRPC) kezelésére, tüneteket okozó csontáttét esetén, ha nincs ismert visceralis áttét, abban az esetben ha a betegség progrediált legalább két korábbi vonalbeli szisztémás mCRPC terápia (kivéve az LHRH-analógokat) után, vagy a beteg alkalmatlan a rendelkezésre álló egyéb mCRPC szisztémás kezelésre (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xofigo-t kizárólag a radioaktív gyógyszerek kezelésére engedéllyel rendelkező személyek, a célra kijelölt klinikai létesítményekben adhatják be (lásd 6.6 pont), kizárólag a beteg arra képesített orvos által végzett vizsgálata után.

Adagolás

A Xofigo adagja 55 kBq aktivitás testtömegkilogrammonként, amelyet 4 hetes időközönként, 6 darab injekció formájában adnak be.

A 6 darabon felüli Xofigo injekció biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

A beadandó térfogat számításával kapcsolatos részletekért lásd a 12. pontot.

Speciális betegcsoportok

Időskorúak

A fázis III vizsgálatok során, összességében nem észleltek különbséget a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében az idős (65 éves vagy idősebb) és a fiatalabb (65 évesnél fiatalabb) betegek között. Időskorú betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodás

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel a máj nem metabolizálja a rádium-223-at és az epével sem ürül, ezért a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a rádium-223-diklorid farmakokinetikáját. Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Vesekárosodás

A fázis III vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében az enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CLCR]: 50 - 80 ml/perc) szenvedő, illetve a normális vesefunkciójú betegek között. Kevés adat áll rendelkezésre közepes fokú (CLCR: 30 - 50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásában. Súlyos fokú vesekárosodásban (CLCR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Ugyanakkor, mivel a vizelettel történő kiválasztás elhanyagolható, és a fő eliminációs út a széklettel történő ürítés, a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a rádium-223-diklorid farmakokinetikáját. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél prosztatarák javallat esetén nincs releváns alkalmazása a Xofigo-nak.

Az alkalmazás módja

A Xofigo-t intravénásan kell alkalmazni. Lassú (általában legfeljebb 1 percig tartó) injekció formájában kell beadni.

Az intravénás hozzáférést biztosító katétert vagy kanült izotóniás 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell átöblíteni a Xofigo befecskendezése előtt és után.

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos további utasításokat lásd a 6.6 és 12. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A Xofigo kontraindikált abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kombináció abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal vagy egyéb szisztémás daganatellenes kezelésekkel, az LHRH-analógokat kivéve

Egy kemoterápia naiv, tünetmentes, vagy enyhe tüneteket mutató, progrediáló, csontáttétes, kasztráció rezisztens prosztata daganatos betegek körében végzett klinikai vizsgálat időközi ellenőrzése a csonttörések emelkedett kockázatát és emelkedett mortalitási tendenciát mutatta azon betegeknél, akik a Xofigo-t abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban kapták, szemben azokkal, akik placebo-t kaptak abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezért, a Xofigo abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A daganatellenes terápiákkal –az LHRH-analógokat kivéve – kombinációban alkalmazott Xofigo biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták; fokozott mortalitási és csonttörési kockázat lehetséges. A rádium-223 egyéb szisztémás daganatellenes terápiákkal – az LHRH-analógokat kivéve – kombinációban történő alkalmazása ezért nem ajánlott.

Kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy mi az a biztonságos időintervallum, amelynek elteltével a prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban adott abirateron-acetát-kezelés után alkalmazható a Xofigo, illetve fordítva. A Xofigo és az abirateron eliminációs felezési ideje alapján a prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban adott abirateron-acetát-kezelés utolsó alkalmazása után a Xofigo-kezelés megkezdésével javasolt legalább 5 napot várni. A Xofigo utolsó alkalmazása után legalább 30 napig nem szabad újabb szisztémás daganatellenes kezelést kezdeni.

Tüneteket nem okozó vagy mérsékelt tünetekkel járó csontáttétekben szenvedő betegek kezelése

A halálozás és a csonttörések fokozott kockázatát figyelték meg egy klinikai vizsgálatban, amelyben a Xofigo-t abirateron-acetát és prednizon/prednizolon mellett alkalmazták tünetmentes vagy mérsékelt tünetekkel járó, castratio-rezisztens prosztata daganatos betegeknél.

A Xofigo kezelési előnyét olyan castratio-rezisztens prosztata daganatos felnőtteknél, akiknél a csontáttétek nem okoznak tüneteket, nem igazolták. A Xofigo alkalmazása ezért nem javasolt tünetmentes csontáttétekkel járó castratio-rezisztens prosztata daganatos felnőttek számára. Castratio-rezisztens prosztata daganatos és enyhe tüneteket mutató csontáttétekben szenvedő felnőtteknél gondosan fel kell mérni, hogy a kezelés előnye felülmúlja-e a kockázatokat, figyelembe véve, hogy a kezelés előnyéhez valószínűleg magas osteoblasticus aktivitás szükséges (lásd 5.1 pont).

Kevés osteoblastos csontáttétellel rendelkező betegek

Klinikai vizsgálatokban a 6-nál kevesebb csontáttétellel rendelkező betegeknél fokozottabb volt a csonttörések kockázata, és a túlélés tekintetében nem jelentkezett statisztikusan szignifikáns előny. Egy előre meghatározott alcsoport elemzés azt mutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a teljes ALP aktivitás 220 U/l alatti, az összesített túlélés nem javult szignifikáns mértékben. Ezért a rádium-223 alkalmazása nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél kevés osteoblasticus csontáttét áll fenn (lásd 5.1 pont).

Csontvelő-szuppresszió

A Xofigo-val kezelt betegeknél beszámoltak csontvelő-szuppresszióról, leginkább thrombocytopeniáról, neutropeniáról, leukopeniáról és pancytopeniáról (lásd 4.8 pont).

Ezért a teljes kezelés megkezdése és minden adag Xofigo alkalmazása előtt a betegeknél hematológiai vizsgálatot kell végezni. Az első alkalmazás előtt az abszolút neutrofilszám (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a trombocitaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, a hemoglobinszint pedig $\geq 10,0$ g/dl kell, hogy legyen. Az ezt követő alkalmazások előtt az ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a trombocitaszám pedig $\geq 50 \times 10^9/l$ kell, hogy legyen. Ha a standard kezelés ellenére ezek az értékek a Xofigo utolsó adagjának beadása utáni 6 héten belül nem állnak helyre, akkor a Xofigo-val végzett kezelés csak az előny-kockázat gondos értékelése után folytatható.

Elővigyázatosan kell kezelni azokat a betegeket, akiknél a csontvelői rezerv, például korábbi cytotoxicus kemoterápia és/vagy sugárkezelés (EBRT) vagy prosztatatarakos betegekben a csont előrehaladott diffúz infiltrációja (EOD4; „superscan”) következtében, bizonyítottan csökkent. Fázis III vizsgálatokban, ezeknél a betegeknél a hematológiai mellékhatások, mint például a neutropenia és a thrombocytopenia megnövekedett incidenciáját figyelték meg (lásd 4.8 pont).

A Xofigo-kezelés után végzett cytotoxicus kemoterápia hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták. A korlátozott mennyiségű, rendelkezésre álló adat azt mutatja, hogy hasonló hematológiai profiljuk volt azoknak a betegeknél, akik a Xofigo után kaptak kemoterápiát, mint azoknak, akik a placebo után kaptak kemoterápiát (lásd még 5.1 pont).

Crohn-betegség és colitis ulcerosa

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedőknél nem vizsgálták. A Xofigo széklettel való kiürülésének következtében, a sugárzás az akut gyulladós bélbetegség súlyosbodásához vezethet. Akut gyulladós bélbetegségben szenvedő betegeknél csak a haszon-kockázat alapos elemzése után szabad a Xofigo-t beadni.

Gerincvelő compressio

Kezeletlen fenyegető vagy már kialakult gerincvelő compressióban szenvedő betegeknél a klinikai javallatnak megfelelő, standard kezelést el kell végezni a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt.

Csonttörés

A Xofigo fokozza a csonttörések kockázatát. Egy klinikai vizsgálatban a Xofigo abirateron-acetát és prednizon/prednolon mellett történt alkalmazása körülbelül háromszorosára emelte a törések előfordulási gyakoriságát a Xofigo-karon (lásd 4.8 és 5.1 pont). Különösen azoknál a betegeknél tapasztaltak fokozott törési kockázatot, akiknek a kórelőzményében osteoporosis szerepelt, valamint akiknek kevesebb, mint 6 csontáttétjük volt. A Xofigo vélhetően felhalmozódik a magas csontátépülést mutató területeken, például a degeneratív csontbetegség (osteoporosis) vagy friss (mikro)törések területein, növelve a törések kockázatát. Egyéb tényezők, például szteroidok egyidejű alkalmazása szintén tovább növelheti a csonttörési kockázatot.

A rádium-223 alkalmazásának megkezdése előtt gondosan fel kell mérni a csontok állapotát (például szcintigráfiával, csontdenzitometriával), valamint a beteg kiindulási törési kockázatát (például osteoporosis, 6-nál kevesebb csontáttét, a törési kockázatot emelő gyógyszerek, alacsony testtömegindex), és legalább 24 hónapon át gondosan ellenőrizni kell. A Xofigo-val végzett kezelés megkezdése vagy újrakezdése előtt

megfontolandók preventív intézkedések, például biszfoszfonátok vagy denoszumab alkalmazása (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél magas a kiindulási törési kockázat, gondosan értékelni kell, hogy a kezelés előnye felülmúlja-e a kockázatot. Csonttörést elszenvedett betegeknél a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt el kell végezni a törés ortopédiai stabilizációját.

Az állkapocs osteonecrosis

Biszfoszfonáttal és Xofigo-val kezelt betegeknél nem zárható ki az állkapocs osteonecrosis (ONJ) kialakulásának fokozott kockázata. Összehasonlítva a placebo karon lévő betegek 0,33%-val (1/301), a Xofigo karon lévő betegek 0,67%-nál (4/600) számoltak be ONJ eseteiről a fázis III vizsgálatban. Mindazonáltal, minden ONJ-ben szenvedő beteg részesült előzőleg vagy egyidejűleg alkalmazott biszfoszfonát (pl. zoledronsav) kezelésben és előzőleg alkalmazott kemoterápiában (pl. docetaxel).

Másodlagos rosszindulatú daganatok

A Xofigo hozzájárul a betegek teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. Ezért a hosszú távú kumulatív sugárexpozíció a rák és örökletes defektusok fokozott kockázatával társulhat. Különösen az osteosarcoma, a myelodysplasiás szindróma és a leukaemiák kockázata nőhet meg. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo miatt kialakult rákbetegséget.

Gastrointestinalis toxicitás

A Xofigo növeli a hasmenés, a hányinger és a hányás incidenciáját (lásd 4.8 pont), amely dehidratációt eredményezhet. A betegek orális folyadékbevitelét és folyadékstátuszát gondosan ellenőrizni kell. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha súlyos vagy tartós hasmenést, hányingert vagy hányást tapasztalnak. Azokat a betegeket, akik a dehidratáció vagy a hypovolemia okozta panaszokat vagy tüneteket mutatják, haladéktalanul kezelni kell.

Ismert hatású segédanyagok

A beadandó térfogattól függően, ez a készítmény legfeljebb 2,35 mmol (54 mg) per adag nátriumot tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel a kalciummal és a foszfáttal való kölcsönhatások lehetőségét nem lehet kizárni, ezért néhány nappal a Xofigo-terápia megkezdése előtt fontolóra kell venni az ezen anyagokkal és/vagy a D-vitaminnal történő pótló kezelés szüneteltetését.

A Xofigo-val egyidejűleg alkalmazott kemoterápiának additív hatása lehet a csontvelő-szuppresszióra (lásd 4.4 pont). A Xofigo kemoterápiával egyidejűleg történő alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak esetében

A Xofigo-val nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket.

A sugárzással járó, spermatogenesisre kifejtett potenciális hatás miatt a férfiaknak azt kell tanácsolni, hogy a Xofigo-val végzett kezelés ideje alatt, illetve azután 6 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert.

Terhesség és szoptatás

A Xofigo nőknél nem javallott. A Xofigo nem alkalmazható terhes vagy potenciálisan terhes, illetve szoptató nőknél.

Termékenység

A Xofigo termékenységre kifejtett hatásaival kapcsolatban nincsenek humán adatok. Állatkísérletek alapján fennáll annak a lehetséges kockázata, hogy a Xofigo-ból származó sugárzás nemkívánatos hatást fejt ki a termékenységre (lásd 5.3 pont). A kezelés előtti spermakonzerválással kapcsolatban a férfi betegeknek tanácsot kell kérniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofigo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépkezeléshez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Xofigo összesített biztonságossági profilja a fázis III vizsgálat során Xofigo-val kezelt 600 beteg adatain alapul.

A Xofigo-t kapó betegek körében a **leggyakrabban** észlelt mellékhatás ($\geq 10\%$) a hasmenés, hányinger, hányás, thrombocytopenia és csonttörés volt.

A **legsúlyosabb** mellékhatás a thrombocytopenia és a neutropenia volt (lásd 4.4 pont és alább, az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Xofigo-val kapcsolatban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban találhatóak (lásd 1. táblázat). Osztályozásuk szervrendszeri kategóriák szerint történt. A legmegfelelőbb MedDRA kifejezés került alkalmazásra az egyes reakciók leírására és annak szinonimáira, valamint az azzal összefüggő állapotok jellemzésére.

A klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások az előfordulási gyakoriságuk szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

1. táblázat: A Xofigo-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia	Neutropenia Pancytopenia Leukopenia	Lymphopenia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányás Hányinger		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csonttörés		Osteoporosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Csonttörések

A Xofigo fokozza a csonttörések kockázatát (lásd 5.1 pont). Klinikai vizsgálatokban biszfoszfonátok vagy denoszumab egyidejű alkalmazása rádium-223-monoterápiával kezelt betegeknél csökkentette a törések előfordulási gyakoriságát. A rádium-223 első adagjának alkalmazása utáni 24 hónapig fordultak elő törések.

Thrombocytopenia és neutropenia

Thrombocytopenia (összes súlyossági fok) a Xofigo-val kezelt betegek 11,5%-ánál, míg a placebót kapott betegek 5,6%-ánál fordult elő. A Xofigo-val kezelt betegek 6,3%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú thrombocytopeniát, míg a placebót kapottak körében a betegek 2%-ánál (lásd 4.4 pont). Összességében a 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia gyakorisága alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak docetaxelt (2,8% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,8%-ával), mint azoknál, akik korábban docetaxel-kezelésben részesültek (8,9% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 2,9%-ával). Az EOD4-es („superscan”) betegeknél thrombocytopeniát (összes súlyossági fok) a Xofigo-kezelésben részesült betegek 19,6%-ánál és a placebót kapott betegek 6,7%-ánál jelentettek. A Xofigo-val kezelt betegek 5,9%-ánál, míg a placebót kapott betegek 6,7%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú thrombocytopeniát (lásd 4.4 pont).

Neutropenia (összes súlyossági fok) a Xofigo-val kezelt betegek 5%-ánál, míg a placebót kapott betegek 1%-ánál fordult elő. A Xofigo-val kezelt betegek 2,2%-ánál, míg a placebót kapott betegek 0,7%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropeniát. Összességében a 3-as és 4-es súlyossági fokú neutropenia gyakorisága alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak docetaxelt (0,8% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,8%-ával), mint azoknál, akik korábban docetaxel-kezelésben részesültek (3,2% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,6%-ánál).

Egyszeri adag Xofigo intravénás alkalmazása után a 2-3. héten egy fázis I vizsgálatban észlelték a neutrofilszám és a vérlemezkesható legalacsonyabb értékét.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő 1. és 2. súlyossági fokú reakciókat, mint például erythemát, fájdalmat és duzzanatot a Xofigo-val kezelt betegek 1,2%-ánál, míg a placebót kapottak 0%-ánál észleltek.

Másodlagos rosszindulatú daganatok

A Xofigo hozzájárul a betegek teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú kumulatív sugárexpozíció a rák és örökletes defektusok fokozott kockázatával társulhat. Különösen az osteosarcoma, a myelodysplasiás szindróma és a leukaemiák kockázata nőhet meg. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo miatt kialakult rákbetegséget.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Xofigo véletlen túladagolásáról.

Nincs specifikus ellenszere. Véletlen túladagolás esetén általános szupportív kezelés alkalmazandó, amelybe beletartozik a potenciális hematológiai és gastrointestinalis toxicitással kapcsolatos monitorozás is.

Egy fázis I vizsgálat során az egyszeri Xofigo legfeljebb 276 kBq aktivitást testtömegkilogrammonként tartalmazó dózisait értékelték, és dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Terápiás célú radioaktív készítmények, egyéb terápiás radioaktív készítmények, további terápiás radioaktív készítmények: ATC kód: V10XX03

Hatásmechanizmus

A Xofigo egy alfa-részecske kibocsátó, terápiás célú gyógyszer.

Hatóanyaga a rádium-223 izotóp (rádium-223-diklorid formájában) a kalciumot utánozva szelektíven a csontokat, különösen a csontáttétek helyét célozza meg, olyan módon, hogy komplexet képez a csont ásványi anyagát képező hidroxipapatittal. Az alfa-sugárzók magas lineáris energiáttranszfere (80 keV/μm) oda vezet, hogy a szomszédos daganatsejtek kettősszájú DNS-ében nagy gyakorisággal alakul ki törés, és ennek eredménye az erős citotoxicus aktivitás. A tumor mikrokozmetéjére, beleértve az osteoblastokat és az osteoclastokat is, gyakorolt további hatások is hozzájárulnak az *in vivo* hatásosságához. A rádium-223-ból származó alfa-részecskék hatótávolsága kisebb mint 100 μm (ami kisebb 10 sejt átmérőjénél), így minimalizálódik a környező, normális szövetek károsodása.

Farmakodinámiás hatások

Placebóval összehasonlítva lényeges különbséget észleltek a Xofigo javára a csont „turnoverét” jellemző, mind az öt biomarker tekintetében, amelyet egy fázis II, randomizált vizsgálatban tanulmányoztak (csontképződési markerek: csont eredetű alkalikus foszfatáz [ALP], össz-ALP és PINP (1-es típusú teljes prokollagén amino-terminális propeptid), csontreszorpciós markerek: Az I-es típusú kollagén C-terminális keresztkötéses telopeptidje / I-es típusú kollagén szérum C-terminális keresztkötéses telopeptidje [S-CTX-I] és I-es típusú kollagén keresztkötéses C-telopeptidje [ICTP]).

Cardialis elektrofiziológia / QT-megnyúlás

Nem volt jelentős, QTc-t megnyújtó hatás megfigyelhető a Xofigo intravénás beadása után, a placebóval összehasonlítva, egy 29 betegből álló alcsoportban a fázis III vizsgálatokban (ALSYMPCA).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Xofigo klinikai biztonságosságát és hatásosságát egy kettős-vak, randomizált, több adagos, fázis III, multicentrikus (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) vizsgálatban értékelték, amelyet tüneteket okozó csontáttétes, castratio-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegek körében végeztek. A visceralis áttétekkel rendelkező, valamint a 3 cm-t meghaladó malignus lymphadenopathiában szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A főbb másodlagos végpontok közé tartozott a csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás eseményekig (SSE) eltelt idő, az össz alkalikus-foszfátaszint (ALP) progressziójáig eltelt idő, a prosztata specifikus antigén (PSA) progressziójáig eltelt idő, az össz ALP-szint válaszreakció és az össz ALP-szint normalizálódása.

Az előre tervezett időközi elemzés (megerősítő elemzés) lezárásának időpontjában összesen 809 beteg volt 2:1 arányban randomizálva, amely szerint vagy Xofigo 55 kBq/kg-ot kapott intravénásan, minden 4. héten, 6 cikluson keresztül (N = 541), kiegészítve a legjobb standard kezeléssel, vagy megfelelő placebót, kiegészítve a legjobb standard kezeléssel (N = 268). A legjobb standard kezelés részét képezte pl. a külső sugárforrásból végzett, lokális radioterápia, biszfoszfonátok, kortikoszteroidok, antiandrogének, ösztrogének, esztramusztin vagy ketokonazol alkalmazása.

A biztonságosság és a teljes túlélés frissített, leíró elemzése történt meg 921 randomizált betegnél, mielőtt kereszttezett elrendezésre váltottak volna (azaz felajánlották a placebo-csoport betegeinek, hogy Xofigo-kezelést kaphatnak).

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellemzői (időközi elemzés populációja) hasonlóak voltak a Xofigo- és placebo-csoportok esetén, és az alábbiakban a Xofigo-csoport adatai kerültek feltüntetésre.

- a betegek átlagéletkora 70 év volt (tartomány: 49-90 év).
- a bevont betegek 87%-ának ECOG teljesítmény státusz pontszáma 0-1 volt.
- 41%-uk kapott biszfoszfonátokat.
- a betegek 42%-a korábban nem kapott docetaxelt, mivel vagy arra alkalmatlannak minősítették őket, vagy visszautasították a docetaxel alkalmazását.
- a betegek 46%-ának nem volt fájdalma, vagy a WHO szerinti skálán 1-es (tünetmentes vagy enyhe tünetekkel rendelkezők) pontértékkel rendelkeztek, míg a betegek 54%-a a WHO szerinti skálán 2-3-as pontértékkel bírt.
- a betegek 16%-ának <6 csontáttéte volt, 44%-uk 6 és 20 közötti csontáttétellel rendelkezett, míg 40%-uknak több mint 20 csontáttéte volt superscan-je volt.

A kezelés során a betegek 83%-a kapott egyidejűleg luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) agonistát és 21%-uk antiandrogéneket.

Az időközi és a frissített elemzés eredményei is azt mutatták, hogy a teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Xofigo-val együtt a legjobb standard kezelésben részesült betegek körében, a placebóval együtt legjobb standard kezelést kapott betegekhez képest (lásd 2. táblázat és 2. ábra). A nem prosztatarákkal összefüggő halálozási arány magasabb incidenciáját figyelték meg a placebo-csoportban (a Xofigo-karon 26/541, 4,8% volt, szemben a placebo-karon észlelt 23/268, 8,6%-al).

2. táblázat: A fázis III ALSYMPCA vizsgálat túlélési eredményei

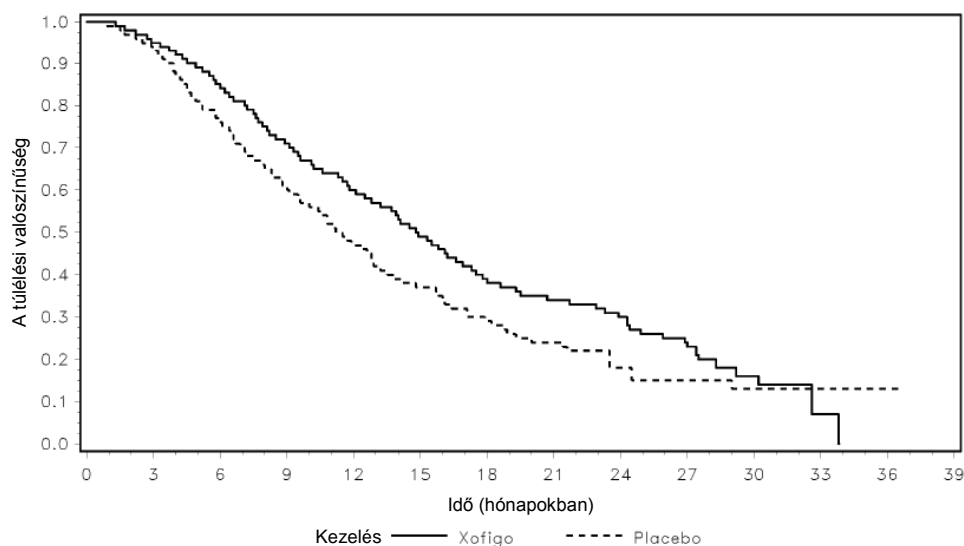
	Xofigo	Placebo
Időközi elemzés	N = 541	N = 268
Halálozások száma (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Relatív hazard ^b (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-érték ^a (2 oldalas)	0,00185	
Frissített elemzés	N = 614	N = 307
Halálozások száma (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Relatív hazard ^b (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = konfidencia intervallum

^a Az időközi elemzés után, a hatásosság miatt leállították a fázis III ALSYMPCA vizsgálatot. Mivel a frissített elemzés csak leíró célokat szolgált, ezért a p-érték nem kerül megadásra.

^b Relatív hazard (Xofigo a placebohoz képest) < 1 a Xofigo-nak kedvez.

2. ábra: Kaplan-Meier-féle teljes túlélési görbék (frissített elemzés)



A veszélyeztetett betegek száma

Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

A placebo-karhoz képest, a Xofigo-karon az időközi valamint a frissített elemzés eredményei is szignifikáns javulást mutattak az összes főbb másodlagos végpontok tekintetében (lásd 3. táblázat). Az ALP progresszió vonatkozásában, az eseményig eltelt időre vonatkozó adatokat statisztikailag szignifikáns előny támasztotta alá az ALP normalizálódása, illetve a 12. héten mért ALP válasz tekintetében.

3. táblázat: A fázis III ALSYMPCA vizsgálatból származó másodlagos hatásossági végpontok (időközi elemzés)

		Incidencia [betegszám. (%)]		Eseményig eltelt idő elemzése (95% CI)			
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	[hónapok számának mediánja] Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Relatív hazárd < 1 a Xofigo-nak kedvez	p-érték
Csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás esemény (SSE)	SSE összetett végpont ^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
	Külső sugárforrásból végzett radioterápia fájdalomcsillapítás céljából	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Gerincvelő compressio	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Műtėti beavatkozás	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Csonttörés	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Össz-ALP progresszió ^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
PSA progresszió ^d		288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

ALP = alkalikus foszfatáz; CI = konfidencia intervallum; NE = nem megbecsülhető; PSA = prosztataspecifikus antigén; SSE = csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás esemény (skeletal-related event)

- a Meghatározás szerint az alábbiak bármelyikének bekövetkezése: fájdalomcsillapítás céljából alkalmazott külső sugárforrásból végzett radioterápia vagy patológiás törés vagy gerincvelő compressio vagy a daganattal kapcsolatos ortopédsebészeti beavatkozás.
- b nem becsülhető meg, mivel kevés eseményt kaptak a medián után
- c Meghatározás szerint a kiindulási értékhez/mélyponthoz képesti $\geq 25\%$ -os növekedés.
- d Meghatározás szerint a kiindulási értékhez/mélyponthoz képesti $\geq 25\%$ -os növekedés és az abszolút érték ≥ 2 ng/ml-es növekedése.

Alcsoportok túlélésének elemzése

Az alcsoportok túlélésének elemzése következetes túlélési előnyt jelzett a Xofigo-val kezelt betegeknél, függetlenül a biszfoszfonátoknak a vizsgálat megkezdésekor történő alkalmazásától, illetve a korábbi docetaxel-terápiától.

A III. fázisú ALSYMPCA vizsgálatban az összesített túlélés tekintetében a kezelés statisztikailag szignifikáns előnyét nem sikerült igazolni a betegek azon alcsoportjában, akiknek 6-nál kevesebb áttétjük volt (HR a rádium-223 vs. placebo esetében 0,901; 95%-os CI [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) vagy 220 U/l alatt volt a kiindulási össz-alkalikus-foszfatáz-szint (HR: 0,823; 95%-os CI [0,633-1,068], $p = 0,142$). A hatásosság tehát csökkent lehet azoknál a betegeknél, akiknél a csontáttéteikből eredő osteoblasticus aktivitás alacsony szintű.

Életminőség

A fázis III ALSYMPCA vizsgálat során, az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health Related Quality of Life, HRQOL) specifikus kérdőívekkel értékelték: EQ-5D (általános kérdőív) és FACT-P (prosztatárak-specifikus kérdőív). Mindkét csoport életminőség romlást tapasztal. A placebohoz viszonyítva az életminőség romlásának üteme lassabb volt Xofigo-val a terápia alatti időszakban az EQ-5D hasznossági index pontérték (-0,040 versus -0,109; $p = 0,001$), az önértékelős EQ-5D Vizuális Analóg egészségi állapot értékelési pontszám (self-reported Visual Analogue health status scores, VAS) (-2,661 versus -5,860; $p = 0,018$) és a FACT-P összpontszám (-3,880 versus -7,651, $p = 0,006$) alapján mérve, de nem érte el a publikált minimálisan fontos különbségeket. Kevés a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a HRQOL csökkenésben bekövetkező késleltetés kiterjedne a terápia idején túlra.

Fájdalomcsillapítás

A fázis III ALSYPMCA vizsgálat eredményei a fájdalomcsillapítás céljából alkalmazott, külső sugárforrásból végzett radioterápiáig (external beam radiation therapy, EBRT) eltelt idő vonatkozásában, illetve, hogy a Xofigo-csoport esetében kevesebb beteg számolt be csontfájdalomként jelentkező nemkívánatos eseményről, azt jelzik, hogy a csontfájdalom vonatkozásában a gyógyszer kedvező hatással bír.

A Xofigo után alkalmazott citotoxikus anyagokkal végzett kezelés

A 2:1 arányú randomizálást alkalmazó ALSYMPCA vizsgálat folyamán a Xofigo-csoport 93 betege (15,5%), valamint a placebo-csoport 54 betege (17,9%) kapott az utolsó kezelés után, változó idő elteltével citotoxikus kemoterápiát. A két csoport között nem volt szembeötlő különbség a hematológiai laborértékekben.

Abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal történő kombináció

A Xofigo, az abirateron-acetát és a prednizon/prednizolon kezelések egyidejű megkezdésének klinikai hatékonyságát és biztonságosságát egy randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban értékelték (ERA-223 vizsgálat), melyet 806 csontáttétes, kemoterápia naiv, tünetmentes vagy enyhe tüneteket okozó, csontmetasztázist adó, castratio-rezisztens, prosztatata daganatos betegen végeztek el. A vizsgálatban korai kódeltörést alkalmaztak egy Független Adat Értékelő Bizottság ajánlása alapján. Az előzetes értékelés során a Xofigo-t abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegeknél a törések fokozott előfordulását (28,6% vs 11,4%) és alacsonyabb medián összesített túlélést (30,7 hónap vs. 33,3 hónap, HR 1,195, 95%-os CI [0,950-1,505], $p = 0,13$) figyeltek meg azon betegekhez képest, akik placebo-t kaptak abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinálva.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Xofigo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a rosszindulatú daganatok kategóriájába tartozó valamennyi állapot (kivéve a központi idegrendszeri daganatok, vérképzőszervi és nyirokszöveti daganatok) és a myeloma multiplex kezelésénél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános bevezetés

Farmakokinetikai, biológiai eloszlási és a sugárterhelési adatokat három, fázis I vizsgálatból gyűjtöttek. Farmakokinetikai adatokat 25 betegnél, 51 – 276 kBq/kg-os aktivitástartomány alkalmazása mellett gyűjtöttek. A farmakokinetikai, biológiai eloszlási és a sugárterhelési adatokat 6 betegnél, 110 kBq/kg-os aktivitás kétszeri, 6 hetes időközzel történő, illetve 10 beteg esetében 55, 110 illetve 221 kBq/kg aktivitás alkalmazása mellett gyűjtötték.

Felszívódás

A Xofigo-t intravénás injekció formájában alkalmazzák, ennél fogva 100%-os a biohasznosulása.

Eloszlás és szervek általi felvétel

Intravénás beadást követően a rádium-223 gyorsan kiürül a vérből, és elsősorban a csontba és a csontáttétekbe épül be, vagy kiválasztódik a bélbe.

Tizenöt perccel az injekció után a beadott aktivitás mintegy 20%-a maradt a vérben. A 4. órában a beadott aktivitás mintegy 4%-a maradt a vérben, amely 24 órával az injekció után kevesebb mint 1%-ra csökkent. Az eloszlási térfogat nagyobb volt, mint a vértérfogat, amely a perifériás kompartmentekbe történő eloszlást jelez.

Az injekció beadása után 10 perccel aktivitást észleltek a csontokban és a belekben. Az injekció beadása után 4 órával a radioaktív dózis-jelenlét átlagos százalékaránya a csontokban és a bélben sorrendben körülbelül 61% és 49% volt.

Az injekció beadása után 4 órával nem észleltek szignifikáns felvételt más szervben, például a szívben, májban, vesében, húgyhólyagban és a lépben.

Biotranszformáció

A rádium-223 egy olyan izotóp, amely bomlik és nem metabolizálódik.

Elimináció

A széklettel történő kiválasztás a szervezetből történő elimináció fő útvonala. Hozzávetőlegesen 5% választódik ki a vizelettel, és nincs bizonyíték a hepatobiliaris kiválasztásra.

Az injekció beadása után 7 nappal végzett teljes test mérés (a bomlásra való korrigálás után) azt jelzi, hogy a beadott aktivitás 76%-a (mediánérték) kiválasztódik a szervezetből. A rádium-223-diklorid tápcsatornából történő eliminációjának ütemét befolyásolja a populációban észlelhető bélrendszeri tranzitidő változékonysága, amelynek normáltartománya a napi egyszeri és a heti egyszeri alkalommal történő székletürítés közé esik.

Linearitás/nem-linearitás

A rádium-223-diklorid farmakokinetikája a vizsgált aktivitástartományban (51 – 276 kBq/kg) lineáris volt.

Gyermekek és serdülők

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Patkányokkal végzett egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során a fő megfigyelések a csökkent testtömeg-növekedés, a hematológiai változások, az alkalikus foszfatáz csökkent szérumszintje és a csontvelőben (a hemopoetikus sejtek depleciója, fibrosis), a lépben (másodlagos, extramedullaris hemopoiesis) és a csontban (osteocyták, osteoblastok, osteoclastok depléciója, fibro-osseális léziók, az epiphysis/növekedési zóna diszrupciója/dezorganizációja) észlelt mikroszkópos elváltozások voltak. Ezek az elváltozások a sugárzás által kiváltott károsodott hemopoiesissel és a csökkent csontképződéssel álltak összefüggésben, továbbá a legalacsonyabb, 22 kBq per testtömegkilogrammos (a klinikailag ajánlott dózis 0,4-szerese) aktivitás mellett kezdődtek.

Kutyák esetében a hematológiai eltéréseket már a legalacsonyabb, 55 kBq/kg-os, azaz a klinikailag ajánlott aktivitás alkalmazása esetén is megfigyelték. Dóziskorlátozó myelotoxicitást észleltek kutyáknál, 497 kBq rádium-223-diklorid per testtömegkilogramm (a klinikailag ajánlott aktivitás 9-szerese) egyszeri alkalmazását követően.

Két kutya elmozdulás nélküli medencecsonttörést szenvedett a klinikailag javasolt 55 kBq/ttkg aktivitás 4 hetente egyszer, 6 hónapon keresztül történő ismételt adagolása után. A kezelt állatok csontjainak egyéb területein, különböző mértékben jelenlévő trabecularis csont osteolysis miatt nem zárható ki az osteolysisel összefüggő spontán csonttörés. Ezen eredmények klinikai relevanciája nem ismert.

Retinaleválást észleltek kutyák esetében, 166 és 497 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás (a klinikailag javasolt dózis 3- illetve 9-szerese) egyszeri alkalmazását követően, ugyanakkor nem tapasztaltak ilyet a klinikailag javasolt 55 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás 4 hetente egyszer, 6 hónapon keresztül történő alkalmazása után. A retinaleválást kiváltó pontos mechanizmus nem ismert, de irodalmi adatok azt sugallják, hogy a rádiumot a kutya szemében található *tapetum lucidum* specifikusan felveszi. Mivel az emberi szemben nincs *tapetum lucidum*, ezért humán vonatkozásban ezeknek a felfedezéseknek a klinikai relevanciája bizonytalan. A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be retinaleválással járó esetről.

A rádium-223-diklorid kiválasztásában részt vevő szervekben nem figyeltek meg szövettani változásokat.

A csontokhoz magas affinitású radionuklidok ismert hatásaként jelentkező osteosarcomát észleltek patkányoknál, 7 - 12 hónappal a klinikailag releváns dózissal végzett kezelés megkezdése után. A kutyákkal végzett vizsgálatokban nem észleltek osteosarcomát. A Xofigo-val végzett klinikai vizsgálatok során nem számoltak be osteosarcomás esetről. A rádium-223-mal történő expozíciót követően, az osteosarcoma kialakulásának betegeket terhelő kockázata jelenleg nem ismert. Az osteosarcomán túl neoplasticus változások előfordulásáról szintén beszámoltak a patkányokkal végzett, hosszútávú (12 - 15 hónap) toxicitási vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

Embriotoxicitás / reprodukciós toxicitás

Reprodukciós és fejlődéstudotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Általában véve a radionuklidok reprodukcióra és fejlődésre kifejtett hatásokkal rendelkeznek.

Minimális számban észleltek rendellenes spermatoocytákat a hím patkányok tubuli seminiferijében a rádium-223-diklorid ≥ 2270 kBq/testtömegkilogrammos aktivitásának (a klinikailag javasolt aktivitás ≥ 41 -szerese), egyszeri alkalmazását követően. Úgy tűnt, hogy egyéb szempontból a herék normális szinten működtek, és a mellékherék spermatoocyta-tartalma szintén normálisnak mutatkozott. Méhüregi polipokat (endometrium stroma) észleltek nőstény patkányokban a rádium-223-diklorid ≥ 359 kBq/testtömegkilogrammos aktivitásának (a klinikailag javasolt aktivitás $\geq 6,5$ -szerese) egyszeri vagy többszöri alkalmazását követően.

Mivel a rádium-223 főleg a csontokban oszlik el, ezért a castratio-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknél a férfi gonádokra kifejtett nemkívánatos hatások potenciális kockázata nagyon alacsony, de nem zárható ki (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitás / karcinogenitás

A Xofigo mutagén és karcinogén potenciáljával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat. Általában véve a radionuklidokat genotoxikusnak és karcinogénnek tartják.

Farmakológiai biztonságosság

Egy 497 – 1100 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás (a klinikailag javasolt aktivitás 9 [kutya] – 20 [patkány]-szoros) egyszeri alkalmazását követően nem észleltek a létfontosságú szervrendszerekre, azaz a kardiovaszkuláris (kutya), légző- vagy központi idegrendszerre (patkány) gyakorolt jelentős hatásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz
Nátrium-citrát
Nátrium-klorid
Hígított sósav

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

28 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A Xofigo tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozással összhangban kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szürke brómbutil gumidugóval, mely etilén-tetrafluor-etilénből (ETFE) készült fóliával bevont és alumínium zárólemezzel lezárt színtelen, I-es típusú, 6 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg.

Az injekciós üveg ólomedényben tárolandó.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetések

A radiofarmakonokat csak meghatalmazott személyek vehetik át, használhatják és alkalmazhatják a kijelölt klinikai környezetben. Ezek átvétele, tárolása, használata, szállítása és megsemmisítése az illetékes hivatalos szervezetek szabályozása alatt áll, és/vagy azok megfelelő engedélyeihez kötött.

A Xofigo-t olyan módon kell kezelni, hogy az megfeleljen a sugárbiztonsági és a gyógyszerminőségi követelményeknek is. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell tenni.

Sugárvédelem

A rádium-223 és származékelemeinek bomlásához társuló gamma-sugárzás lehetővé teszi, hogy hagyományos műszerekkel mérhessék a Xofigo radioaktivitását, és észleljék a kontaminációt.

A külső sugárzásból vagy az elcseppent vizeletből, székletből, hányadékból, stb. származó kontamináció miatt a radiofarmakonok alkalmazása más emberekre nézve kockázatot jelent. Ezért a nemzeti szabályozásnak megfelelően sugárvédelmi óvintézkedéseket kell tenni. Ezen testnedvekkel érintkezésbe került anyagok, pl. ágytakaró kezelése során óvatosan kell eljárni. Bár a rádium-223 elsősorban alfa-részecske kibocsátó, a rádium-223 és radioaktív származékizotópjainak bomlásához gamma- és béta-sugárzás is társul. A betegeknek szánt adagok kezeléséhez társuló külső sugárexpozíció jelentősen alacsonyabb más terápiás célú radiofarmakonokból származóhoz képest, mivel az alkalmazott radioaktivitás általában 8 MBq alatt marad. Ugyanakkor az ALARA („As Low As Reasonably Achievable – ésszerűen elérhető legalacsonyabb szint”) alapelvevel összhangban, a sugárexpozíció minimalizálása érdekében javasolt a sugárzásnak kitett területeken a lehető legkevesebb időt eltölteni, továbbá a lehető legnagyobbra növelni a távolságot a sugárforrásoktól, illetve javasolt a megfelelő sugárvédelmi árnyékolás alkalmazása.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Bármilyen, a Xofigo elkészítésével és alkalmazásával kapcsolatban felhasznált anyag radioaktív hulladékként kezelendő.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/873/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 13

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. június 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az elnyelt sugárdózis számítását a klinikai biodisztribúciós adatok alapján végezték. Az elnyelt dózisok számítása az OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling – Szervszintű belső dózisértékelés/Exponenciális modellezés) nevű szoftverrel történt, amely a Medical Internal Radiation Dose (orvosi eredetű belső sugárdózis, MIRD) algoritmuson alapul, és amelyet széleskörűen alkalmaznak a béta- és gamma-sugárzást kibocsátó, már ismert radionuklidok esetén. A rádium-223-ra vonatkozóan, amely elsősorban alfa-részecske kibocsátó, további feltételezéseket alkalmaztak a belek, a vörös csontvelő és a csont/csontképző sejtek tekintetében azért, hogy az elnyelt dózistra vonatkozó lehető legjobb számításokat biztosítsák a Xofigo vonatkozásában, figyelembe véve a megfigyelt biodisztribúciót és specifikus tulajdonságait (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A szervek által elnyelt, számított sugárdózis

Célszerv	Alfa ¹ - sugárzás (Gy/MBq)	Béta- sugárzás (Gy/MBq)	Gamma- sugárzás (Gy/MBq)	Összdózis (Gy/MBq)	Változékonysági együttható (%)
Mellékvese	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Agy	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Emlő	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Epehólyagfal	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² fal	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Vékonybélfal	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Gyomorfal	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ fal	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Szívfal	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Vese	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Máj	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Tüdő	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Izom	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Petefészek	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Hasnyálmirigy	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Vörös csontvelő	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Csontképző sejtek	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Bőr	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Lép	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Here	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Csecsemőmirigy	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Pajzsmirigy	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Húgyhólyagfal	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Méh	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Teljes test	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Mivel a legtöbb vizsgált lágyszövetben nem történt rádium-223 felvétel, ezen szervek esetében a teljes szervekre vonatkozó alfa-sugárzás dózist nullának vették.

²LLI: vastagbél alsó szakasza

³ULI: vastagbél felső szakasza

⁴A tüdőbe felszívódott dózis adatai modellből származó számításra alapulnak, amelyhez az összes vizsgálati alany összevont vér idő-aktivitási adatait használták fel

A Xofigo-val végzett klinikai vizsgálatok során észlelt hematológiai mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága sokkal kisebb volt, amint azt a vörös csontvelőre számított elnyelt dózis alapján várták. Ez talán az alfa-részecskesugárzás térbeli eloszlásának tulajdonítható, amelynek eredményeképpen nem egyenletes a vörös csontvelőt érő sugárdózis.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Használat előtt ezt a gyógyszert szemrevételezéssel meg kell vizsgálni. A Xofigo egy átlátszó, színtelen oldat, és elszíneződés, részecskék megjelenése vagy a tartály sérülése esetén nem szabad használni.

A Xofigo használatra kész oldat, amelyet nem szabad hígítani, illetve bármilyen más oldattal keverni.

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Az adott betegnél alkalmazandó térfogatot az alábbiak alapján kell kiszámítani:

- A beteg testtömege (kg)
- Dózisszint (55 kBq/testtömegkilogramm)
- A készítmény radioaktivitásának koncentrációja (1100 kBq/ml) a referencia dátum időpontjában. A referencia dátum fel van tüntetve az injekciós üvegen és az ólomedény címkéjén.

- A bomlással kapcsolatos korrekciós tényező (DK), amely rádium-223 fizikai bomlásának tekintetében biztosít korrekciót. A DK tényezők táblázatát a (a betegtájékoztatót megelőző) könyvecske részeként, minden injekciós üveghez mellékelik.

A kimért térfogatban lévő radioaktivitást egy megfelelően kalibrált aktivitásmérővel kell ellenőrizni.

Egy adott betegnél alkalmazandó össztérfogatot az alábbiak alapján kell kiszámítani:

$$\text{Alkalmazandó térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{aktivitás (55 kBq/testtömegkilogramm)}}{\text{DK tényező} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvégia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az engedélyezett javallatban a rádium-223 hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében – különös tekintettel a csonttörési kockázatra, valamint a visceralis és nyirokcsomóáttét-képződési kockázatra – el kell végeznie egy IV. fázisú randomizált, kettős-vak, multicentrikus vizsgálatot egy egyeztetett vizsgálati terv szerint, és be kell nyújtania ennek eredményeit.</p> <p>A vizsgálati tervnek a betegek csont ALP-szintek szerint rétegzett randomizációját kell előírnia.</p>	2024. második negyedév
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatot (PASS) a Svéd Proszttarák Adatbázisból (PCBaSe) és egyéb skandináv rákregiszterekből vagy más megfelelő adatforrásokból származó adatok alapján a rádium-223 engedélyezett javallatban tapasztalható biztonságosságának további jellemzése érdekében, és ennek eredményeit be kell nyújtania.</p>	2020. első negyedév
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy IV. fázisú biodisztribúciós vizsgálatot egy egyeztetett vizsgálati terv szerint a betegség kiterjedtsége, az adag és a rádium-223 csontáttétekben vs. károsodott csontszövetben (pl. osteoporosis) vs. normál csontszerkezetben történő eloszlása közötti összefüggés további jellemzése érdekében, és ennek eredményeit be kell nyújtania.</p>	2020. harmadik negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÓLOMEDÉNY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofigo 1100 kBq/ml oldatos injekció
rádium ^{223}Ra -diklorid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Milliliterenként 1100 kBq rádium ^{223}Ra -dikloridot (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride) tartalmaz, amely a referencia dátum alkalmával 0,58 ng rádium-223-nak felel meg. Injekciós üvegenként 6 ml oldat (6,6 MBq rádium-223-diklorid a referencia dátum alkalmával).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz, nátrium-citrát, nátrium-klorid, sósav. További tájékoztatásért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
6 ml

1100 kBq/ml 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

6,6 MBq/injekciós üveg 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tárolást a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozással összhangban kell végezni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

[Bayer logo]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/873/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xofigo 1100 kBq/ml oldatos injekció
rádium ²²³Ra-diklorid
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6 ml
6,6 MBq/injekciós üveg 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK



[Bayer logo]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofigo 1100 kBq/ml oldatos injekció rádium ²²³Ra-diklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, aki felügyeli majd az eljárást.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofigo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofigo Önénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják a Xofigo-t Önénél alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofigo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofigo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer a rádium ²²³Ra-diklorid (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride) nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Xofigo-t előrehaladott, a kasztrációra nem reagáló prosztatatarákban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, amennyiben a betegség legalább két másik rák elleni kezelést – a férfi nemi hormon alacsony szintjének fenntartását célzó kezeléseket kivéve – követően rosszabbodott, vagy ha semmilyen más rák elleni kezelés nem alkalmazható. A kasztrációra nem reagáló prosztatata daganat a prosztatának (dűlmirigy, a hím szaporítószervek egy mirigye) egy olyan rákja, amely a férfihormon szintjének csökkentésére szolgáló kezelésre már nem reagál. A Xofigo-t csak abban az esetben használják, amikor a betegség átterjedt a csontokra, de nem ismeretes, hogy átterjedt volna egyéb belső szervekre és tüneteket (pl. fájdalmat) okoz.

A Xofigo radioaktív anyagot, rádium-223-at tartalmaz, amely a csontban található kalciumot utánozza. A betegbe fecskendezve a rádium-223 eléri a csontot, ahova a rák átterjedt, és rövid hatótávolságú sugárzást (alfa-részecskék) bocsát ki, ami elpusztítja a környező daganatos sejteket.

2. Tudnivalók a Xofigo Önénél történő alkalmazása előtt

A Xofigo-t nem szabad beadni

- abirateronnal és prednizonnal/prednizolonnal (amelyeket együttesen alkalmaznak a prosztatatarák kezelésére) kombinációban.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofigo Önnek történő beadása előtt beszéljen kezelőorvosával

- A Xofigo-t tilos abirateronnal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban alkalmazni, a csonttörés vagy halál kockázatának lehetséges növekedése miatt. Ezenkívül bizonytalan a Xofigo hatása az áttétes prosztatarák kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kombinációban. Ha már ezen gyógyszerek közül szedi valamelyiket, tájékoztassa a kezelőorvosát.
- Ha abirateronnal és prednizzonnal/prednizolonnal végzett kezelést követően tervezik a Xofigo alkalmazását, a Xofigo-kezelés megkezdésével 5 napot kell várni.
- Ha a Xofigo-val végzett kezelést követően más rák elleni terápia alkalmazását tervezik, a kezelés megkezdése előtt legalább 30 napot kell várni.
- A Xofigo alkalmazása nem ajánlott, ha a csontjait érintő daganat nem okoz tüneteket, például fájdalmat.
- A Xofigo alkalmazása az Ön vérésejt és a vérlemezke számának csökkenéséhez vezethet. **A kezelés megkezdése előtt, illetve minden további adag alkalmazása előtt kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet Önnél.** Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményétől függően, kezelőorvosa eldönti majd, hogy a kezelés megkezdhető, illetve folytatható-e, vagy el kell halasztani, illetve meg kell szakítani azt.
- Amennyiben Önnél **csökkent a vérésejtek csontvelői termelődése**, például korábban kemoterápiát (más, a daganatsejtek elpusztítására használt gyógyszerek) és/vagy sugárkezelést kapott, magasabb kockázatnak lehet kitéve, és kezelőorvosa körültekintően fogja Önnek adni a Xofigo-t.
- Ha daganata nagymértékben átterjedt a csontra, akkor nagyobb valószínűséggel csökkenhet a vérésejtjeinek és vérlemezkéinek száma, ezért kezelőorvosa körültekintően fogja Önnek adni a Xofigo-t.
- A kevés rendelkezésre álló adat nem mutatja, hogy a Xofigo-kezelés után kemoterápiát kapott betegek vérésejt termelésében jelentős különbség lenne a Xofigo-t nem kapottakhoz képest.
- Nincs adat a Xofigo alkalmazásával kapcsolatban olyan betegeknél, akik **Crohn-betegségben** (a belek hosszan tartó, gyulladós betegsége), illetve **kolitisz ulcerózában** (a vastagbél hosszan tartó gyulladása) szenvednek. Mivel a Xofigo a széklettel ürül, ezért beleinek az akut gyulladása rosszabbodhat. Tehát, amennyiben ezekben a betegségekben szenved, kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy Ön kezelhető-e Xofigo-val.
- Ha Ön kezeletlen **gerincvelő-kompresszióban** szenved, vagy ha valószínűnek tartják, hogy Önnél gerincvelő-kompresszió van kialakulóban (nyomás a gerincvelő idegeire, amelyet daganat vagy más károsodás is okozhat), akkor kezelőorvosa először hagyományos kezelést fog alkalmazni ennek a betegségnek a kezelésére, mielőtt megkezdene vagy folytatná a Xofigo-kezelést.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek **csontritkulása** van, vagy a csonttörések fokozott kockázata ismert Önnél (például **csonttörés a közelmúltban, a csontok gyengesége**), vagy **szteroidokat** (például prednizon/prednizolon) szed vagy szedett. Magasabb lehet Önnél a csonttörések kockázata. Kezelőorvosa a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt gyógyszert írhat fel Önnek a csonttörések megelőzésére.
- Ha a Xofigo-kezelés alatt vagy után bármilyen **új keletű vagy szokatlan fájdalmat** vagy **duzzanatot** tapasztal **a csontok területén**, forduljon kezelőorvosához.
- Amennyiben Ön **csonttörést** szenved, akkor kezelőorvosa előbb rögzíteni fogja a törött csontot, mielőtt megkezdene vagy folytatná a Xofigo-kezelést. Ha **biszfoszfónátokat** szed vagy szedett, vagy a Xofigo-kezelést megelőzően kemoterápiában részesült, kérjük, tájékoztassa a kezelőorvosát. Az állkapocscsont elhalásának (elhalt szövet az állkapocs csontjában, amit döntően biszfoszfónátokkal kezelt betegeknél figyeltek meg) kockázata nem zárható ki (lásd 4. pont).
 - A Xofigo hozzájárul az Ön teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú kumulatív sugárexpozíció fokozhatja a rákbetegség (különösképpen a csonttrák és a leukémia) illetve az örökletes rendellenességek kialakulásának kockázatát. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo által kiváltott rákbetegséget.

Mielőtt kezelőorvosa eldöntené, hogy adható-e Önnek a Xofigo, meg fogja vizsgálni, hogy egészségesek-e a csontjai. Kezelőorvosa a kezelés alatt és a Xofigo-kezelés megkezdése után még 2 éven át folyamatosan ellenőrizni fogja csontjai egészségi állapotát.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Xofigo

Más gyógyszerekkel kölcsönhatási vizsgálatokat nem végeztek.

A Xofigo-t tilos abirateronnal és prednizzonnal/prednizolonnal együtt adni a csonttörések és a halálozás kockázatának lehetséges fokozódása miatt. Bizonytalanságok vannak továbbá a Xofigo hatásait illetően az áttétes prosztatarák kezelésére alkalmazott egyéb szisztémás gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása esetén. Ha Ön már szedi ezen gyógyszerek egyikét, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ha a Xofigo-kezelés megkezdése előtt biszfoszfonátokat vagy egyéb gyógyszereket alkalmaznak vagy alkalmaztak az Ön csontjai egészségének védelme érdekében, illetve szteroidokat (például prednizont/prednizolont) szed vagy szedett, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Magasabb lehet Önnél a csonttörések kockázata.

Amennyiben kalciumot, foszfátot és/vagy D-vitamint szed, úgy kezelőorvosa fontolóra veszi, hogy a Xofigo-kezelés előtt szükséges-e ideiglenesen abbahagynia ezen készítmények szedését.

Nincs adat a **Xofigo és a kemoterápia** (a rákos sejtek elpusztítására használt más gyógyszerek) **egyidejű alkalmazásával kapcsolatban**.

Az egyidejűleg alkalmazott Xofigo és kemoterápia tovább csökkentheti az Ön vérésejtszámát és vérlemezkeszámát.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Terhesség és szoptatás

A Xofigo nem alkalmazható nőknél, továbbá tilos terhes, illetve terhességet feltételező, valamint szoptató nőknek adni.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Ha olyan nővel van szexuális kapcsolata, aki teherbe eshet, akkor javasolt, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a Xofigo-val végzett kezelés ideje alatt, illetve utána még 6 hónapig.

Termékenység

A Xofigo-ból származó sugárzás hatással lehet az Ön termékenységre. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával azzal kapcsolatban, hogy ez milyen hatással lehet Önre, különösképpen akkor, ha a jövőben gyermekvállalást tervez. A kezelés megkezdése előtt esetleg szüksége lehet tanácsadásra az ondósejtek konzerválásának lehetőségét illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem tartják valószínűnek, hogy a Xofigo befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofigo nátriumot tartalmaz

A beadandó térfogattól függően, ez a gyógyszer legfeljebb 54 mg per adag nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmazhat, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan fogják a Xofigo-t Önnél alkalmazni?

A Xofigo-hoz hasonló gyógyszerek alkalmazására, kezelésére és megsemmisítésére szigorú törvények vonatkoznak. Csak speciális, ellenőrzött területeken fogják alkalmazni. Ezt a készítményt csak olyan személyek fogják kezelni és Önnel beadni, akik képzettek és jogosultak az ilyen készítmények biztonságos alkalmazására. Ezek a személyek különleges gonddal fognak eljárni azért, hogy biztonságosan alkalmazzák ezt a gyógyszert, és tájékoztatni fogják Önt arról, hogy éppen mit csinálnak.

Az adag, amit kapni fog, az Ön testtömegétől függ. Az eljárást felügyelő orvos ki fogja számítani, hogy az Ön esetében mennyi Xofigo-t kell alkalmazni.

A Xofigo ajánlott adagja testtömegkilogrammonként 55 kBq (Becquerel, a radioaktivitás kifejezésére szolgáló mértékegység).

Nem szükséges az adag módosítása, ha Ön 65 éves vagy idősebb, illetve ha csökkent a vese- vagy májfunkciója.

A Xofigo beadása

A Xofigo-t lassan, az egyik vénájába helyezett injekciós tűn keresztül (intravénásan) fogják befecskendezni. Az injekció beadása előtt és után az egészségügyi szakember sóoldattal átöblíti az intravénás hozzáférést biztosító katétert vagy kanült.

Az eljárás időtartama

- A Xofigo-t 4 hetente egyszer adják, amíg összesen 6 injekciót nem kapott.
- Nem áll rendelkezésre adat a hat feletti Xofigo injekció alkalmazásának a biztonságosságáról és hatásosságáról.

A Xofigo beadása után

- A testnedvekkel (pl. elcseppent vizelet, széklet, hányadék, stb) érintkezésbe került anyagok, pl. ágytakaró kezelése során óvatosan kell eljárni. A Xofigo főleg a széklettel választódik ki. A kezelőorvos tájékoztatni fogja, ha bármilyen különleges óvintézkedést kell tennie, miután megkapta ezt a gyógyszert. Ha bármilyen kérdése van, lépjen kapcsolatba a kezelőorvossal.

Ha az előírtnál több Xofigo-t kapott

A túladagolás valószínűsége alacsony.

Ugyanakkor véletlenszerű túladagolás esetén kezelőorvosa megfelelő kiegészítő kezelést fog kezdeni, és ellenőrizni fogja Önnél a vörsejtek számának változását, továbbá figyelni fogja a gyomor-, bélrendszeri tünetek (pl. hasmenés, hányinger, hányás) megjelenését.

Ha bármilyen további kérdése van a Xofigo alkalmazásával kapcsolatban, kérjük, kérdezze az eljárást felügyelő orvost.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Xofigo-t kapott betegek körében előforduló **legsúlyosabb mellékhatások** az alábbiak:

- **a vérlemezkék számának csökkenése** (trombocitopénia),
- **egy adott fehérvérsejt típus, a neutrofil számának csökkenése** (neutropénia, amely a fertőzések kialakulásának fokozottabb kockázatához vezethet).

Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha az alábbi tüneteket észleli, mivel ezek a trombocitopénia vagy neutropénia (lásd fent) jelei lehetnek:

- bármilyen **rendellenes véraláfutás megjelenése**,
- sérülés után a szokásosnál több **vérzés**,
- **láz**,
- vagy ha úgy tűnik, hogy sok **fertőzést** kap el.

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a kezelés megkezdése, valamint minden injekció előtt azért, hogy ellenőrizze a vérsejtek és vérlemezkék számát (lásd még a 2. pontot).

A Xofigo-t kapott betegeknél **a leggyakoribb mellékhatások** (nagyon gyakori [10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet]) az alábbiak:

- **hasmenés, hányinger, hányás és trombocitopénia (a vérlemezkék számának csökkenése), csonttörés.**

Kiszáradás kockázata: mondja el kezelőorvosának, ha a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja: szédülés, fokozott szomjúság, csökkent vizeletürítés vagy száraz bőr, mert ezek mind a kiszáradás tünetei lehetnek. Fontos a kiszáradás elkerülése bőséges mennyiségű folyadék bevitellel.

Az alábbiakban az egyéb lehetséges mellékhatások előfordulási valószínűségük szerint kerültek felsorolásra:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia)
- egy adott fehérvérsejt típus, a neutrofil számának csökkenése (neutropénia, amely a fertőzések kialakulásának fokozottabb kockázatához vezethet).
- a vörösvértestek és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezkék számának csökkenése (páncitopénia)
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrpír [eritéma], fájdalom és duzzanat)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- egy adott fehérvérsejt típus, a limfociták számának csökkenése (limfopénia)
- gyengült csontok (csonttritkulás).

A Xofigo hozzájárul az Ön teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú, kumulatív sugárexpozíció fokozhatja a rákbetegség (különösképpen a csontok és a leukémia) illetve az örökletes rendellenességek kialakulásának kockázatát. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek a Xofigo által kiváltott rákbetegséget.

Amennyiben állkapcsában fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás jelentkezik, „nehéz az állkapcsa” vagy kilazult egy foga, forduljon kezelőorvosához. Xofigo-val kezelt betegeknél előfordult állkapocs-oszteonekrózis (az állkapocs csontjában lévő szövetelhalás, ami döntően biszfoszfonáttal kezelt betegekben fordul elő). Minden ilyen esetet csak olyan betegeknél tapasztalták, akik a Xofigo-val egyidejűleg vagy azt megelőzően biszfoszfonátot (pl. zoledronsav) kaptak és a Xofigo-kezelést megelőzően kemoterápiában részesültek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofigo-t tárolni?

Önnek nem kell majd tárolnia ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a szakorvos felelősségére, megfelelő helyiségben tárolják. A radiofarmakonok tárolása a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályokkal összhangban fog történni.

Az alábbi információk kizárólag szakorvosoknak szólnak:

A Xofigo-t tilos az injekciós üvegen és az ólomedényen feltüntetett lejáratási idő után felhasználni.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Elszíneződés, részecskék megjelenésének vagy a tartály sérülésének észlelése esetén nem szabad a Xofigo-t használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofigo?

- A készítmény hatóanyaga a ^{223}Ra -diklorid (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride).

Milliliterenként 1100 kBq rádium-223-dikloridot tartalmaz, amely a referencia dátum alkalmával 0,58 ng rádium-223-nak felel meg.

Injekciós üvegenként 6 ml oldatot tartalmaz (6600 kBq rádium-223-diklorid a referencia dátum alkalmával).

- Egyéb összetevők: injekcióhoz való víz, nátrium-citrát, nátrium-klorid és sósav (a nátriummal kapcsolatos további információért lásd a 2 pont végét).

Milyen a Xofigo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xofigo egy átlátszó és színtelen oldatos injekció. Szürke gumidugóval és alumínium zárólemezzel lezárt, színtelen injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üveg 6 ml oldatot tartalmaz. Ólomedényben tárolandó.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvégia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A könyvecske legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. HH}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

A Xofigo teljes alkalmazási előírása letéphető formában megtalálható a nyomtatott betegtájékoztató végén a készítmény csomagolásában, és az a feladata, hogy az egészségügyi szakembereket további tudományos és gyakorlati információval lássa el ennek a radiofarmakonnak az alkalmazásával és felhasználásával kapcsolatban.