

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofigo 1100 kBq/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

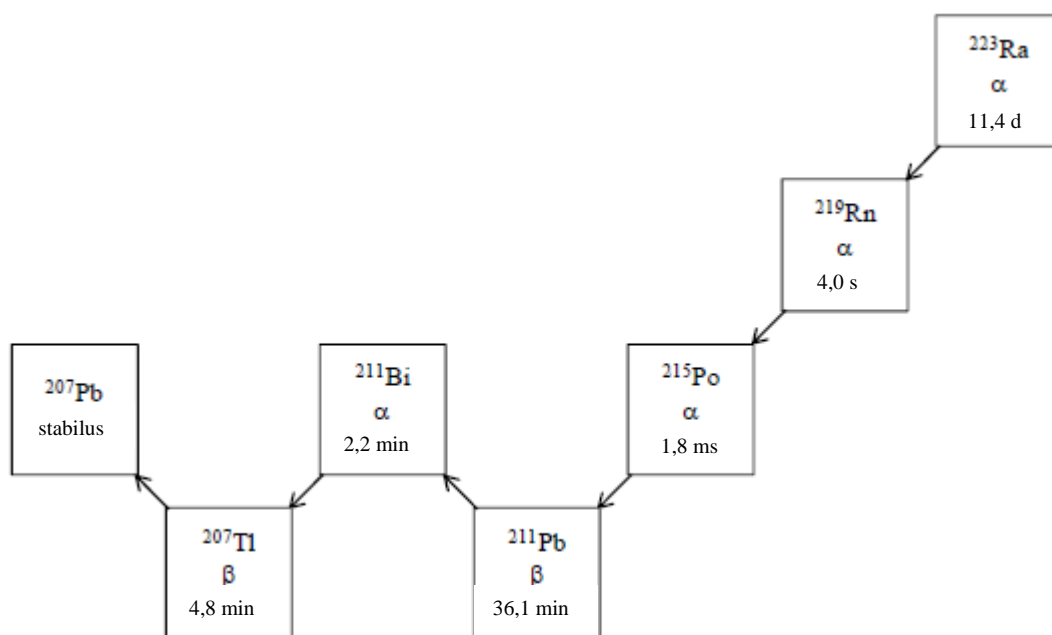
Kiekviename ml tirpalo nurodytai datai yra 1100 kBq radžio Ra 223 dichlorido (radžio-223 dichlorido), atitinkančio 0,58 ng radžio-223. Radis tirpale būna laisvų jonų pavidalu.

Kiekviename flakone yra 6 ml tirpalo (6,6 MBq radžio-223 dichlorido nurodytai datai).

Radžio-223, spinduliuojančio alfa daleles, pusinio skilimo laikas yra 11,4 parų. Radžio-223 specifinis aktyvumas yra 1,9 MBq/ng.

Radis-223 virsta švinu-207 vykstant šešių pakopų skilimui, kai susidaro nestabilūs dukteriniai branduoliai, ir išspinduliuojamos alfa, beta ir gama dalelės, kurioms būdingas skirtingas energijos kiekis ir skirtinga spinduliavimo tikimybė. Energijos dalis, kurią alfa dalelių pavidalu išskiria skylančias radis-223 ir jo dukteriniai branduoliai, sudaro 95,3 % (energijos spektras nuo 5,0–7,5 MeV). Energijos dalis, išspinduliuojama beta dalelių pavidalu, sudaro 3,6 % (vidutinė energija yra 0,445 MeV ir 0,492 MeV), o energijos dalis, išspinduliuojama su gama spinduliais – 1,1 % (energijos spektras nuo 0,01–1,27 MeV).

1 pav. Radžio-223 skilimo grandinė, fizinis pusinio skilimo laikas ir skilimo eiga



Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename ml tirpalo yra 0,194 mmol (atitinkančio 4,5 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis izotoninis tirpalas, kurio pH yra 6,0–8,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xofigo monoterapija arba derinys su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu yra skirta suaugusių pacientų metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui (mKAPV) gydyti, kuriems yra simptominių metastazių kauluose ir nėra žinomų metastazių vidaus organuose, kai liga progresavo po ne mažiau kaip dviejų ankstesnių sisteminių mKAPV terapijų (gydymo ne LHAH analogais) arba kuriems netinka kitas prieinamas sisteminis mKAPV gydymas (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Xofigo gali suleisti tik leidimą dirbti su radiofarmaciniais preparatais turintys asmenys nustatytoje gydymo įstaigoje (žr. 6.6 skyrių) ir tik kvalifikuotam gydytojui įvertinus paciento būklę.

Dozavimas

Xofigo dozavimo režimą sudaro 6 injekcijos po 55 kBq aktyvumo kilogramui kūno svorio, tarp injekcijų darant 4 savaitių pertraukas.

Xofigo saugumas ir veiksmingumas, skiriant daugiau nei 6 injekcijas, neištirti.

Informacija, kaip apskaičiuoti reikalingą vaistinio preparato kiekį, pateikiama 12 skyriuje.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

III fazės klinikinio tyrimo metu senyviems (≥ 65 metų amžiaus) ir jaunesniems pacientams (< 65 metų amžiaus) saugumo ar veiksmingumo skirtumų nepastebėta.

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Xofigo saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Kadangi radis-223 nemetabolizuojamas kepenyse ir nešalinamas su tulžimi, manoma, kad kepenų funkcijos sutrikimas radžio-223 dichlorido farmakokinetikai neturėtų daryti įtakos.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

III fazės klinikinio tyrimo metu pacientams, sirgusiems lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas [KrKl]: 50-80 ml/min.), ir pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, reikšmingų saugumo arba veiksmingumo skirtumų nepastebėta. Pacientams, sirgusiems vidutinio sunkumo (KrKl: 30-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu, duomenų nepakanka. Pacientams, sirgusiems sunkiu (KrKl < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu arba galutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumu, duomenų nėra.

Kadangi radžio-223 dichlorido su šlapimu išsiskiria nedaug, o daugiausia jis šalinamas su išmatomis, tai manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas radžio-223 dichlorido farmakokinetikai neturėtų daryti įtakos.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Aktualaus Xofigo vartojimo poreikio prostatos vėžio indikacijai vaikų populiacijoje nėra.

Vartojimo metodas

Xofigo reikia leisti į veną. Jį būtina leisti lėtai (paprastai iki 1 minutės).

Intraveninį kateterį arba kaniulę prieš ir po Xofigo injekcijos reikia praplauti izotoniniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Papildomi nurodymai, kaip naudoti vaistinį preparatą, pateikiami 6.6 ir 12 skyriuose.

4.3 Kontraindikacijos

Xofigo negalima vartoti derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant derinyje kartu su abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu arba sisteminė vėžio terapija, išskyrus gydymą LHAH analogais

Klinikinio tyrimo, vykdomo su pacientais, sergančiais kastracijai atspariu prostatos vėžiu ir progresavusia liga su kaulų metastazėmis, kuriems pasireiškė lengvi ligos simptomai arba iš viso jų nebuvo, ir kuriems anksčiau nebuvo taikoma chemoterapija, tarpinė analizė parodė padidėjusią lūžių riziką ir padidėjusio mirštamumo tendenciją pacientams, vartojusiems Xofigo derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu (žr. 5.1 skyrių).

Taigi Xofigo negalima vartoti derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu (žr. 4.3 skyrių).

Xofigo, vartojamo derinyje su vėžio terapija, išskyrus gydymą LHAH analogais, saugumas ir veiksmingumas nenustatyti; gali padidėti mirštamumo ir lūžių rizika. Todėl nerekomenduojama taikyti gydymo radžiu-223 kartu su kitomis sisteminėmis vėžio terapijomis, išskyrus gydymą LHAH analogais.

Duomenys apie periodą, kuriam praėjus Xofigo galima saugiai vartoti po gydymo abiraterono acetatu kartu su prednizonu ar prednizolonu ir atvirkščiai, yra riboti. Atsižvelgiant į Xofigo ir abiraterono pusinės eliminacijos periodus, rekomenduojama tolesnio gydymo Xofigo nepradėti anksčiau nei praėjus 5 paroms po paskutinio abiraterono acetato kartu su prednizonu arba prednizolonu pavartojimo. Tolesnio sisteminio vėžio gydymo negalima pradėti anksčiau nei praėjus 30 parų po paskutinio Xofigo pavartojimo.

Pacientų, kuriems yra besimptomų arba lengvus simptomus sukeliančių kaulų metastazių, gydymas

Klinikiniame tyrime, kuriame Xofigo skirta papildomai gydant abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu pacientams, sergantiems kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kuriems pasireiškė lengvi ligos simptomai arba iš viso jų nebuvo, pastebėtas mirties ir lūžių rizikos padidėjimas.

Gydymo Xofigo nauda suaugusiesiems, sergantiems kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kuriems yra tik besimptomų metastazių kauluose, nenustatyta, todėl nerekomenduojama Xofigo skirti suaugusiesiems, sergantiems kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kuriems yra tik besimptomų metastazių kauluose. Suaugusiuosius, sergančius kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kuriems yra lengvus simptomus sukeliančių metastazių kauluose, reikia atidžiai įvertinti, siekiant nustatyti, ar gydymo nauda bus didesnė už riziką, atsižvelgiant į tai, kad sėkmingam gydymui greičiausiai reikia didelio osteoblastų aktyvumo (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kuriems yra mažai osteoblastinių kaulų metastazių

Klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems yra mažiau kaip 6 kaulų metastazės, nustatyta didesnė lūžių rizika, ir gydymo nauda jų išgyvenamumui nebuvo statistiškai reikšminga. Iš anksto nustatytų parametru pogrupių analizė taip pat parodė, kad bendrasis išgyvenamumas nebuvo reikšmingai didesnis pacientams,

kurių bendrosios šarminės fosfatazės (ŠF) vertė < 220 V/l, todėl pacientams, kuriems yra mažai osteoblastinių kaulų metastazių, skirti radžio-223 nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Kaulų čiulpų slopinimas

Buvo pranešta apie Xofigo gydytiems pacientams pasireiškusi kaulų čiulpų slopinimą, ypač trombocitopeniją, neutropeniją, leukopeniją ir pancitopeniją (žr. 4.8 skyrių).

Taigi, prieš pradėdant gydymą Xofigo ir prieš skiriant kiekvieną jo dozę, reikia įvertinti pacientų kraujo tyrimų rodiklius. Prieš skiriant pirmąją dozę, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) turi būti $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$ ir hemoglobinas $\geq 10,0$ g/dl. Prieš skiriant vėlesnes dozes ANS turi būti $\geq 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$. Jeigu, nepaisant taikomo standartinio gydymo, per 6 savaites po paskutinės Xofigo injekcijos šie rodikliai neatsistato, gydymą Xofigo toliau galima tęsti tik kruopščiai įvertinus naudą ir riziką.

Pacientus, kuriems yra akivaizdūs kaulų čiulpų rezervo slopinimo požymiai, pvz., kuriems anksčiau buvo taikoma citotoksinė chemoterapija ir (arba) spindulinis gydymas (išorinė spindulinė radioterapija), arba prostatos vėžiu sergančius pacientus, kuriems yra progresavusi difuzinė infiltracija kauluose (EOD4; daugybines metastazes fiksuojantis vaizdas), gydyti reikia atsargiai. III fazės klinikinio tyrimo metu šiems pacientams buvo nustatytas padidėjęs nepageidaujamų reakcijų kraujyje, pvz., neutropenijos ir trombocitopenijos, dažnis (žr. 4.8 skyrių).

Citotoksinės chemoterapijos, taikomos po gydymo Xofigo, saugumas ir veiksmingumas nenustatyti. Pagal turimus ribotus duomenis pacientams, kuriems chemoterapija taikyta po gydymo Xofigo, kraujo tyrimų duomenys buvo panašūs, palyginti su pacientais, kuriems chemoterapija taikyta po placebo vartojimo (taip pat žr. 5.1 skyrių).

Krono (Crohn) liga ir opinis kolitas

Xofigo saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems Krono (Crohn) liga ir opiniu kolitu, neištirti. Kadangi Xofigo šalinamas su išmatomis, spinduliuotė gali sukelti ūminės uždegiminės žarnyno ligos pablogėjimą. Pacientams, sergantiems ūmine uždegimine žarnyno liga, Xofigo galima skirti tik kruopščiai įvertinus naudą ir riziką.

Stuburo smegenų suspaudimas

Pacientams, kuriems yra negydytas besivystantis ar nustatytas stuburo smegenų suspaudimas, jei reikia atsižvelgiant į klinikinę būklę, turi būti taikomas standartinis gydymas prieš pradėdant ar tęsiant gydymą Xofigo.

Kaulų lūžiai

Xofigo didina kaulų lūžių riziką. Klinikiniuose tyrimuose gydymą abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu papildžius Xofigo, Xofigo grupėje nustatytas maždaug tris kartus didesnis lūžių dažnis (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Lūžių rizika ypač padidėjo pacientams su osteoporozės anamneze, ir pacientams, kuriems buvo mažiau kaip 6 kaulų metastazės. Manoma, kad Xofigo kaupiasi padidėjusios kaulų apykaitos srityse, pvz., degeneracinės kaulų ligos (osteoporozės) pažeistose vietose arba nesenų (mikro-)lūžių vietose, todėl padidėja lūžių rizika. Kiti veiksniai, tokie kaip kartu vartojami steroidai, gali dar labiau padidinti lūžių riziką.

Prieš pradėdant gydymą radžiu-223, reikia atidžiai įvertinti kaulų būklę (pvz., scintigrafijos, kaulų mineralinio tankio matavimo būdu) ir pradinį paciento lūžių rizikos veiksnius (pvz., osteoporozę, mažiau kaip 6 kaulų metastazių buvimą, lūžių riziką didinančių vaistinių preparatų vartojimą, mažą kūno masės indeksą) bei šiuos rodiklius atidžiai stebėti bent 24 mėnesius. Prieš pradėdant arba atnaujinant gydymą Xofigo reikia imtis atsargumo priemonių, pvz., skirti bisfosfonatų arba denozumabo (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta didelė lūžių rizika, reikia atidžiai įvertinti gydymo naudą, kad ji būtų didesnė už riziką. Prieš pradėdant ar tęsiant gydymą Xofigo, pacientams, patyrusiems kaulų lūžius, reikia ortopediniu būdu šiuos lūžius stabilizuoti.

Žandikaulio osteonekrozė

Bisfosfonatais ir Xofigo gydomiems pacientams negalima atmesti padidėjusios žandikaulio osteonekrozės rizikos. III fazės klinikinio tyrimo metu 0,67 % Xofigo grupės pacientų (4 iš 600) buvo nustatyta žandikaulio osteonekrozė, palyginti su 0,33 % pacientų (1 iš 301) placebo grupėje. Vis tik visi pacientai, kuriems pasireiškė žandikaulio osteonekrozė, anksčiau arba tuo pačiu metu buvo gydyti ir bisfosfonatais (pvz., zoledrono rūgštimi) ir anksčiau jiems buvo taikyta chemoterapija (pvz., docetakseliu).

Antriniai piktybiniai navikai

Xofigo prisideda prie bendro ilgalaikio kumuliacinio spinduliuotės poveikio pacientui. Todėl ilgalaikis kumuliacinis spinduliuotės poveikis gali būti susijęs su padidėjusia vėžio rizika ir paveldimais defektais. Ypač gali padidėti osteosarkomos, mielodisplazinio sindromo ir leukemijų rizika. Klinikinių tyrimų metu, vykdant tolesnę stebėjimą iki trejų metų, Xofigo sukkelto vėžio atvejų neregistruota.

Toksiškumas virškinimo traktui

Xofigo padidina viduriavimo, pykinimo ir vėmimo pasireiškimo dažnį (žr. 4.8 skyrių), todėl gali išsivystyti dehidratacija. Reikia atidžiai stebėti, kiek skysčių pacientai išgeria, ir skysčių kiekį organizme. Jei pasireiškia sunkus arba nuolatinis viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją. Pacientus, kuriems yra dehidracijos arba hipovolemijos požymių arba simptomų, reikia nedelsiant gydyti.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Priklausomai nuo skiriamo vaistinio preparato kiekio, vienoje dozėje gali būti iki 2,35 mmol (54 mg) natrio. Tai atitinka 2,7 % PSO rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros dozės suaugusiems.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi negalima atmesti sąveikos su kalciumu ir fosfatais, reikia apsvarstyti laikiną papildomo šių medžiagų ir (arba) vitamino D vartojimo nutraukimą likus keletui parų iki gydymo Xofigo.

Chemoterapija, skiriama kartu su Xofigo, gali papildomai slopinti kaulų čiulpus (žr. 4.4 skyrių). Chemoterapijos saugumas ir veiksmingumas, skiriant kartu su Xofigo, nenustatyti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija vyrams

Xofigo poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Kadangi spinduliuotė gali paveikti spermatogenezę, vyrams reikia patarti naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus Xofigo gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Xofigo neskirtas moterims. Xofigo negalima vartoti moterims, kurios yra ar gali būti nėščios arba žindo kūdikį.

Vaisingumas

Duomenų apie Xofigo poveikį žmonių vaisingumui nėra.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, nustatyta galima rizika, kad Xofigo spinduliuotė gali sukelti nepageidaujamą poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, pacientai vyrai turėtų kreiptis dėl spermos konservavimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xofigo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendra Xofigo saugumo duomenų santrauka yra pagrįsta duomenimis, gautais 600 pacientų gydant Xofigo III fazės klinikinio tyrimo metu.

Pacientams, gydytiems Xofigo, **dažniausiai** nustatytos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, trombocitopenija ir kaulų lūžiai.

Sunkiausias nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija ir neutropenija (žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Xofigo sukeltos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje (žr. 1 lentelę). Jos klasifikuojamos pagal organų sistemų klases. Tam tikrai reakcijai ir jos sinonimams bei susijusioms būklėms apibūdinti naudojamas tinkamiausias MedDRA terminas.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu, klasifikuojamos pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu Xofigo gydytiems pacientams

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija	Neutropenija pancitopenija leukopenija	Limfopenija
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas vėmimas pykinimas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų lūžiai		Osteoporozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Injekcijos vietos reakcijos	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų lūžiai

Vartojant Xofigo, padidėja kaulų lūžių rizika (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių tyrimų metu kartu skiriamų bisfosfonatų arba denozumabo vartojimas sumažino lūžių dažnį pacientams, gydytiems radžio-223 monoterapija. Lūžių pasitaikydavo iki 24 mėnesių po pirmosios radžio-223 dozės pavartojimo.

Trombocitopenija ir neutropenija

Trombocitopenija (visų laipsnių) pasireiškė 11,5 % pacientų, gydytų Xofigo, ir 5,6 % pacientų, vartojusių placebo. 3 ir 4 laipsnio trombocitopenija nustatyta 6,3 % pacientų, gydytų Xofigo, ir 2 % pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi docetakseliu, 3 ir 4 laipsnio trombocitopenijos dažnis buvo mažesnis (2,8 % Xofigo gydytų pacientų ir 0,8 % placebo gavusių pacientų), palyginti su pacientais, kurie anksčiau buvo gydomi docetakseliu (8,9 % Xofigo gydytų pacientų ir 2,9 % placebo gavusių pacientų). Pacientų, kuriems nustatytas EOD4 (daugybines metastazes fiksuojantis vaizdas), grupėje trombocitopenija (bet kokio laipsnio) buvo diagnozuota 19,6 % Xofigo gydytų tiriamųjų ir 6,7 % placebo gavusių tiriamųjų, iš jų 3 ir 4 laipsnio trombocitopenija nustatyta 5,9 % Xofigo gydytų pacientų ir 6,7 % placebo gavusių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija (visų laipsnių) pasireiškė 5 % pacientų, gydytų Xofigo, ir 1 % pacientų, vartojusių placebo. 3 ir 4 laipsnio neutropenija nustatyta 2,2 % pacientų, gydytų Xofigo, ir 0,7 % pacientų, vartojusių placebo. Pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi docetakseliu, 3 ir 4 laipsnio neutropenijos dažnis buvo mažesnis (0,8 % Xofigo gydytų pacientų ir 0,8 % placebo gavusių pacientų), palyginti su pacientais, kurie anksčiau buvo gydomi docetakseliu (3,2 % Xofigo gydytų pacientų ir 0,6 % placebo gavusių pacientų).

I fazės klinikinio tyrimo metu labiausiai sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius nustatytas praėjus 2-3 savaitėms po vienkartinės Xofigo injekcijos į veną.

Injekcijos vietos reakcijos

1 ir 2 laipsnio injekcijos vietos reakcijos, pvz., eritema, skausmas ir patinimas, pasireiškė apie 1,2 % Xofigo gydytų pacientų ir 0 % placebo vartojusių pacientų.

Antriniai piktybiniai navikai

Xofigo prisideda prie bendro ilgalaikio kumuliacinio spinduliuotės poveikio pacientui. Ilgalaikis kumuliacinis spinduliuotės poveikis gali būti susijęs su padidėjusia vėžio rizika ir paveldimais defektais. Ypač gali padidėti osteosarkomos, mielodisplazinio sindromo ir leukemijų rizika. Klinikinių tyrimų metu, vykdant tolesnį stebėjimą iki trejų metų, Xofigo sukėlto vėžio atvejų neregistruota.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie atsitiktinį Xofigo perdozavimą klinikinių tyrimų metu negauta.

Specifinio priešnuodžio nėra. Netyčia perdozavus vaistinio preparato, reikia taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant stebėjimą dėl galimo toksinio poveikio kraujui ir virškinimo traktui.

Vienkartinės Xofigo dozės, kurių aktyvumas yra iki 276 kBq kilogramui kūno svorio, buvo vertintos I fazės klinikinio tyrimo metu. Toksinio poveikio, dėl kurio reiktų riboti dozę, nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – gydomieji radiofarmaciniai preparatai, kiti gydomieji radiofarmaciniai preparatai, įvairūs gydomieji radiofarmaciniai preparatai, ATC kodas – V10XX03.

Veikimo mechanizmas

Xofigo yra alfa daleles spinduliuojantis gydomasis vaistinis preparatas.

Jo aktyvioji dalis, radis-223 (radžio-223 dichlorido pavidalu), imituoja kalcį ir selektyviai veikia kaulus, ypač metastazių kauluose sritis, sudarydama kompleksus su kaulų mineralu hidroksiapatitu. Didelis alfa dalelių linijinis energijos perdavimas (80 keV/μm) sukelia labai dažnus dvispiralės DNR trūkius gretimose naviko ląstelėse ir taip lemia stiprų citotoksinį poveikį. Veiksmingumą *in vivo* didina ir papildomas poveikis naviko mikroaplinkai, įskaitant osteoblastus ir osteoklastus. Alfa dalelės atstumas nuo radžio-223 branduolio yra mažesnis nei 100 μm (mažiau nei dešimties ląstelių skersmuo), ir tai sumažina sveikų aplinkinių audinių pažeidimą.

Farmakodinaminis poveikis

II fazės atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo metu Xofigo, palyginti su placebo, buvo reikšmingai naudingesnis visų penkių serumo biologinių žymenų, dalyvaujančių kaulų apykaitos procese, požiūriu (kaulų formavimosi žymenys: kaulų šarminė fosfatazė (ŠF) [angl. *alkaline phosphatase*, ALP] bendra ŠF ir prokolageno I N propeptidas [angl. PINP], kaulų rezorbcijos žymenys: C-terminalinis kryžminis I tipo kolageno telopeptidas / serumo C-terminalinis kryžminis I tipo kolageno telopeptidas [angl. S-CTX-I] ir su I tipo kolagenu kryžmiškai susijungęs C-telopeptidas [angl. ICTP]).

Širdies elektrofiziologija / QT intervalo pailgėjimas

Suleidus Xofigo į veną 29-iesiems III fazės klinikinio tyrimo (ALSYMPCA) pacientams, reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo, palyginti su placebo, nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Xofigo klinikinis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dvigubai koduoto, atsitiktinės atrankos, daugkartinių dozių, III fazės daugiacentrio klinikinio tyrimo (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) metu. Šiame tyrime dalyvavo kastracijai atsparių prostatos vėžiu sergantys pacientai, kuriems buvo simptominių metastazių kauluose. Pacientai, kuriems buvo nustatytos metastazės vidaus organuose ir didesnė nei 3 cm piktybinė limfadenopatija, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Pagrindinę antrinę vertinamąją baigtį sudarė laikas iki simptominių skeleto reiškinių (SSR) atsiradimo, laikas iki bendros šarminės fosfatazės (ŠF) progresavimo, laikas iki prostatos specifinio antigeno (PSA) progresavimo, bendros ŠF atsakas ir bendros ŠF normalizavimasis.

Duomenų rinkimo atskaitos dieną, nurodytą iš anksto suplanuotoje tarpinėje analizėje (patvirtinančioje analizėje), iš viso 809 pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti santykiu 2:1, kad 6 ciklus kas 4 savaites būtų gydomi Xofigo 55 kBq/kg į veną (N = 541) ir gautų geriausią standartinę terapiją arba vartotų placebo ir gautų geriausią standartinę terapiją (N = 268). Geriausią standartinę terapiją sudarė, pvz., lokali išorinė spindulinė radioterapija, bisfosfonatai, kortikosteroidai, antiandrogenai, estrogenai, estramustinas arba ketokonazolas.

921 pacientui, suskirstytam atsitiktinės atrankos būdu, prieš sukeičiant gydymą (t. y. placebo grupės pacientams pasiūlius vartoti Xofigo), buvo atnaujinta aprašomoji saugumo ir bendrojo išgyvenamumo analizė.

Demografiniai ir ligos duomenys prieš pradėdant tyrimą (tarpinė populiacijos analizė) Xofigo ir placebo grupėse buvo panašūs. Žemiau pateikiami Xofigo grupės duomenys:

- pacientų amžiaus vidurkis buvo 70 metų (nuo 49 iki 90 metų);
- 87 % į tyrimą įtrauktų pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG sudarė 0–1 balų;
- 41 % vartojo bisfosfonatus;
- 42 % pacientų anksčiau nevartojo docetakselio, nes pacientai buvo netinkamai gydyti docetakseliu arba jie atsisakė jį vartoti;
- 46 % pacientų nejautė skausmo arba pagal PSO skalę buvo įvertinti 1 balu (besimptomė arba lengvus simptomus sukianti būklė), o 54 % pacientų jautė skausmą ir pagal PSO skalę buvo įvertinti 2-3 balais;
- 16 % pacientų buvo nustatytos < 6 metastazės kauluose, 44 % pacientų – nuo 6 iki 20 metastazių kauluose, 40 % pacientų – daugiau nei 20 metastazių kauluose arba skenuojant stebėtas daugybines metastazes fiksuojantis vaizdas.

Gydymo metu 83 % pacientų kartu vartojo liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistus ir 21 % pacientų – antiandrogenus.

Tarpinės ir atnaujintos analizės rezultatai parodė, kad pacientų, gydytų Xofigo kartu su geriausia standartine terapija, bendras išgyvenamumas buvo žymiai ilgesnis nei pacientų, gavusių placebo kartu su geriausia standartine terapija (žr. 2 lentelę ir 2 paveikslėlį). Didesnis mirčių ne dėl prostatos vėžio dažnis nustatytas placebo grupėje (26 iš 541, 4,8 % Xofigo grupėje palyginti su 23 iš 268, 8,6 % placebo grupėje).

2 lentelė. Išgyvenamumo rezultatai, gauti III fazės ALSYMPCA tyrimo metu

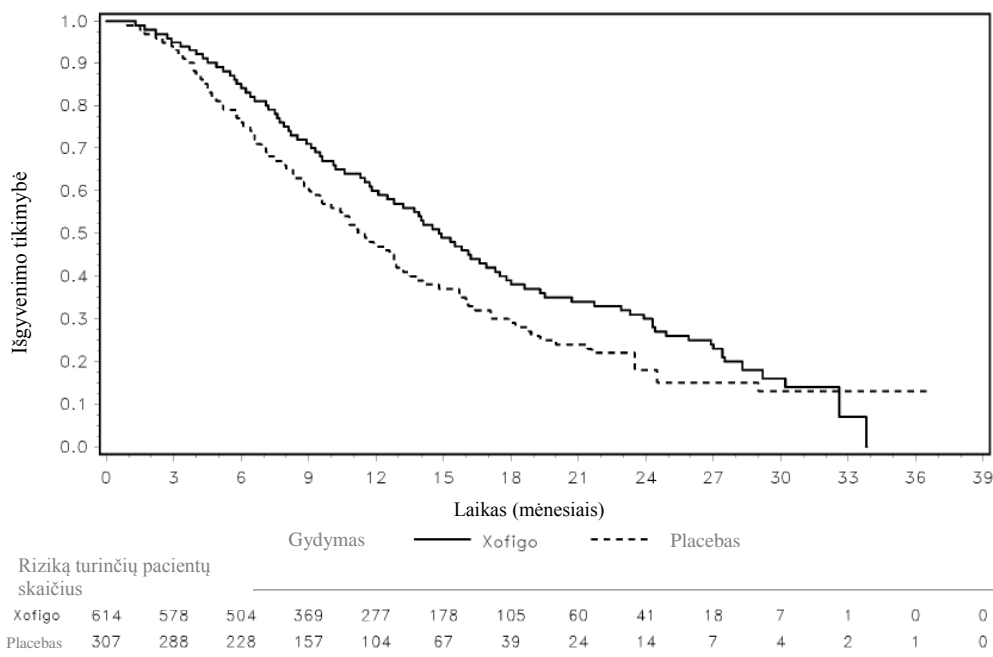
	Xofigo	Placebas
Tarpinė analizė:	N = 541	N = 268
Mirčių skaičius (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	14,0 (12,1–15,8)	11,2 (9,0–13,2)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,552–0,875)	
p-reiškė ^a (dvipusė)	0,00185	
Atnaujinta analizė	N = 614	N = 307
Mirčių skaičius (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	14,9 (13,9–16,1)	11,3 (10,4–12,8)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,581–0,832)	

PI = pasikliautinis intervalas.

^a III fazės ALSYMPCA tyrimas buvo sustabdytas dėl veiksmingumo rezultatų atlikus tarpinę analizę. Kadangi atnaujinta analizė yra pateikiama tik aprašomaisiais tikslais, p-reiškė nepateikiama.

^b Rizikos santykis (Xofigo palyginti su placebo) < 1 Xofigo naudai.

2 paveikslėlis. Kaplan Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės (atnaujinta analizė)



Tarpinės analizės ir atnaujintos analizės rezultatai taip pat parodė, kad Xofigo grupėje visos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo reikšmingai geresnės, palyginti su placebo grupe (žr. 3 lentelę). Laiko iki ŠF progresavimo duomenys buvo pagrįsti statistiškai reikšmingu pranašumu, vertinant ŠF normalizavimąsi ir poveikį šiam fermentui 12-ą savaitę.

3 lentelė. Antrinės vertinamosios baigtys, nustatytos III fazės ALSYMPCA tyrimo metu (tarpinė analizė)

		Dažnis		Laiko iki reikšminio atsiradimo analizė (95 % PI)			
		[pacientų skaičius (%)]		[mėnesių skaičiaus mediana]		Rizikos santykis < 1 Xofigo naudai	p-reikšmė
		Xofigo N = 541	Placebas N = 268	Xofigo N = 541	Placebas N = 268		
Simptominiai skeleto reiškiniai (SSR)	SSR sudėtinė vertinamoji baigtis ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NĮ) ^b	0,610 (0,461–0,807)	0,00046
	Išorinė spindulinė radioterapija skausmui malšinti	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NĮ)	10,8 (7,9–NĮ)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Stuburo smegenų suspaudimas	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NĮ	NĮ	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Chirurginė intervencija	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NĮ	NĮ	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Kaulų lūžiai	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NĮ	NĮ	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
Bendros ŠF progresavimas^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NĮ	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
PSA progresavimas^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

ŠF = šarminė fosfatazė; PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = negalima įvertinti; PSA = prostatos specifinis antigenas;

SSR = simptominiai skeleto reiškiniai.

a Apibrėžiama kaip bet kuris iš šių reiškinų: išorinė spindulinė radioterapija skausmui malšinti arba patologinis lūžis, arba stuburo smegenų suspaudimas, arba su naviku susijusi ortopedinė chirurginė intervencija.

b Negalima įvertinti, nes po medianos registruotų reiškinų skaičius yra per mažas.

c Apibrėžiama kaip ≥ 25 % padidėjimas, palyginti su reikšmėmis prieš pradedant tyrimą/ mažiausiomis reikšmėmis.

d Apibrėžiama kaip ≥ 25 % padidėjimas ir absoliučios vertės padidėjimas ≥ 2 ng/ml, palyginti su reikšmėmis prieš

pradedant tyrimą/ mažiausiomis reikšmėmis.

Pogrūpio išgyvenamumo analizė

Pogrūpio išgyvenamumo analizė parodė, kad gydymas Xofigo buvo nuosekliai naudingas išgyvenamumui, nepriklausomai nuo bisfosfonatų vartojimo prieš pradedant tyrimą ir ankstesnio docetakselio vartojimo.

III fazės tyrimu ALSYMPCA pacientų, kuriems buvo mažiau kaip 6 metastazės (radžio-223 rizikos santykis (RS) su placebo – 0,901; 95 % PI [0,553–1,466], $p = 0,674$), arba pacientų, kuriems pradinio vertinimo bendrosios šarminės fosfatazės (ŠF) vertė buvo < 220 V/l (RS 0,823, 95 % PI [nuo 0,633–1,068], $p = 0,142$), pogrūpiuose statistiškai reikšmingos gydymo naudos bendrajam išgyvenamumui nenustatyta. Todėl pacientams, kurių kaulų metastazėse osteoblastų aktyvumas mažas, vaistinio preparato veiksmingumas gali būti sumažėjęs.

Gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health Related Quality of Life*, HRQOL) buvo vertinta III fazės ALSYMPCA tyrimo metu, taikant specialius klausimynus: EQ-5D (bendrasis metodas) ir FACT-P (specialusis metodas prostatos vėžiui). Abiejų pacientų grupių gyvenimo kokybė pablogėjo. Palyginti su placebo, gyvenimo kokybės blogėjimas Xofigo grupėje gydymo laikotarpiu buvo lėtesnis (pagal EQ-5D naudingumo indekso skalę (–0,040 ir –0,109; $p = 0,001$), pagal EQ-5D pačių pacientų registruojamą sveikatos būklės vaizdinio atitiktens skalę (angl. *Visual Analogue health status scores*, VAS) (–2,661 ir –5,860; $p = 0,018$) ir pagal bendrą FACT P skalę (–3,880 ir –7,651, $p = 0,006$)), tačiau publikuoti minimaliai svarbūs skirtumai nebuvo pasiekti. Nepakanka įrodymų, kad HRQOL pablogėja vėliau negu baigiasi gydymo laikotarpis.

Skausmo malšinimas

III fazės ALSYMPCA tyrimo rezultatai, apibūdinantys laiką iki skausmui malšinti taikytos išorinės spindulinės radioterapijos, ir mažesnis kaulų skausmą kaip šalutinį reiškinį jautusių pacientų skaičius Xofigo grupėje rodo teigiamą poveikį kaulų skausmui.

Vėlesnis gydymas citotoksinėmis medžiagomis

ALSYMPCA tyrimo metu, kuriame pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti santykiu 2:1, 93 (15,5 %) Xofigo grupės pacientams ir 54 (17,9 %) placebo grupės pacientams įvairiu metu po paskutiniojo gydymo buvo paskirta chemoterapija citotoksiniais vaistiniais preparatais. Šiose grupėse kraujo laboratorinių rodiklių skirtumų nenustatyta.

Vartojimas derinyje su abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu

Gydymo vartojant Xofigo, abiraterono acetatą ir prednizoną ar prednizoloną kartu, klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti, remiantis 806-ių pacientų, sergančių į kaulus metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kuriems pasireiškė lengvi ligos simptomai arba iš viso jų nebuvo, ir kuriems anksčiau nebuvo taikoma chemoterapija, duomenimis atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo daugelyje centrų atlikto III fazės klinikinio tyrimo (ERA-223 tyrimo) metu. Remiantis Nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto rekomendacija, tyrimas buvo atkoduotas prieš nustatytą terminą. Tarpiniai duomenys parodė, kad pacientams, vartojusiems Xofigo derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu, padidėjo lūžių (28,6 % palyginti su 11,4 %) ir sumažėjo bendrojo išgyvenamumo mediana (30,7 mėn., palyginti su 33,3 mėn.; RS 1,195; 95 % PI [0,950–1,505], $p = 0,13$), lyginant su pacientais, vartojusiais placebo derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu ar prednizolonu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xofigo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrūpiais duomenis visoms būklėms, priskiriamoms piktybinių navikų kategorijai (išskyrus centrinės nervų sistemos auglius, hemopoetinio ir limfoidinio audinio navikus) ir daugybinei mielomai, gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendroji informacija

Farmakokinetikos, biologinio pasiskirstymo ir dozimetrijos duomenys buvo gauti atlikus tris I fazės klinikinius tyrimus. Farmakokinetikos duomenys buvo gauti tiriant 25 pacientus, kurie vartojo 51-276 kBq/kg aktyvumo dozes. Farmakokinetikos, biologinio pasiskirstymo ir dozimetrijos duomenys buvo gauti tiriant 6 pacientus, vartojusius 110 kBq/kg aktyvumo dozes du kartus su 6 savaitių pertrauka, ir 10 pacientų, vartojusių 55, 110 arba 221 kBq/kg aktyvumo dozes.

Absorbicija

Xofigo yra leidžiamas injekcija į veną, todėl jo biologinis prieinamumas yra 100 %.

Paskirstymas ir vaistinio preparato pasisavinimas organuose

Po intraveninės injekcijos radis-223 greitai pašalinamas iš kraujo ir iš karto patenka į kaulus bei metastazes kauluose arba išsiskiria į žarnyną.

Praėjus penkiolikai minučių po injekcijos, maždaug 20 % suleistos radioaktyviosios medžiagos išliko kraujyje. Po 4 valandų kraujyje išliko maždaug 4 % suleistos radioaktyviosios medžiagos, o praėjus 24 valandoms po injekcijos sumažėjo iki mažiau nei 1 %. Pasiskirstymo tūris buvo didesnis nei kraujo tūris, tai rodo paskirstymą į periferinius audinius.

Praėjus 10 minučių po injekcijos, radioaktyvioji medžiaga buvo nustatyta kauluose ir žarnyne. Praėjus 4 valandoms po injekcijos, vidutinė procentinė radioaktyviosios dozės dalis, nustatyta kauluose ir žarnyne, buvo atitinkamai maždaug 61 % ir 49 %.

Reikšmingo vaistinio preparato pasisavinimo kituose organuose, pvz., širdyje, kepenyse, inkstuose, šlapimo pūslėje ir blužnyje, praėjus 4 valandoms po injekcijos, nenustatyta.

Biotransformacija

Radis-223 yra izotopas, kuris suskyla ir nėra metabolizuojamas.

Eliminacija

Pagrindinis šio vaistinio preparato eliminacijos iš organizmo būdas yra išsiskyrimas su išmatomis. Maždaug 5 % jo išskiriama su šlapimu ir neįrodyta, kad jis pasišalintų su tulžimi.

Viso organizmo tyrimas, praėjus 7 paroms po injekcijos (atlikus skilimo rodiklių korekciją), rodo, kad vidutiniškai 76 % suleistos radioaktyviosios medžiagos pasišalino iš organizmo. Radžio-223 dichlorido eliminacijos iš virškinimo trakto greitis priklauso nuo skirtingo maisto slinkimo žarnynu greičio visoje populiacijoje, kai normalus žarnyno išsituštinimo dažnis svyruoja nuo karto per parą iki karto per savaitę.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Tiriant 51–276 kBq/kg aktyvumo dozes, radžio-223 dichlorido farmakokinetika buvo tiesinė.

Vaikų populiacija

Xofigo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Vienkartinių ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyti šie pagrindiniai rodikliai: sulėtėjęs kūno svorio augimas, kraujo rodiklių pokyčiai, sumažėjęs serumo šarminės fosfatazės aktyvumas ir mikroskopiniai radiniai kaulų čiulpuose (kraujodaros ląstelių išaikvojimas, fibrozė), blužnyje (antrinė ekstramedulinė kraujodara) bei kauluose (osteocitų, osteoblastų, osteoklastų išaikvojimas, fibroziniai-kauliniai pažeidimai, fizės (augimo zonos) irimas). Šie rodikliai buvo susiję su spinduliuotės sukeltais kraujodaros sutrikimais ir osteogenezės susilpnėjimu ir atsirado vartojant mažiausią (22 kBq aktyvumo kilogramui kūno svorio) dozę ($0,4 \times$ kliniškai rekomenduojama dozė).

Mažiausia dozė, kurią vartojant šunims nustatyti kraujo pokyčiai, buvo 55 kBq/kg (kliniškai rekomenduojama dozė). Dozę ribojantis mielotoksinis poveikis šunims nustatytas suleidus vienkartinę 497 kBq aktyvumo radžio-223 dichlorido kilogramui kūno svorio dozę (9 kartus didesnę už kliniškai rekomenduojamą).

6 mėnesius kartą per 4 savaites kartotinai skiriant kliniškai rekomenduojamą 55 kBq/kg kūno svorio dozę, dviem šunims išsivystė dubens kaulų lūžiai be dislokacijų. Kadangi ši vaistinių preparatų gaunantiems gyvūnams kitose skeleto vietose vyksta įvairaus laipsnio trabekulinių kaulų osteolizė, šiuo požiūriu negalima atmesti spontaninių lūžių galimybes. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Šunims suleidus vienkartinę 166 ir 497 kBq aktyvumo kilogramui kūno svorio dozes (3 ir 9 kartus didesnes už kliniškai rekomenduojamą dozę), buvo nustatyta tinklainės atšoka, tačiau po to, kai 6 mėnesius kartą per 4 savaites kartotinai buvo leidžiamos kliniškai rekomenduojamos 55 kBq/kg kūno svorio dozės, šis pokytis nenustatytas. Tikslus tinklainės atšokos mechanizmas nežinomas, tačiau literatūros duomenys rodo, kad radis specifiskai įsiskverbia į šunų akių *tapetum lucidum*. Kadangi žmonės neturi *tapetum lucidum*, šių rodiklių klinikinis aktualumas žmonėms abejotinas. Klinikinių tyrimų metu tinklainės atšokos atvejų nenustatyta.

Organuose, dalyvaujančiuose radžio-223 dichlorido išskyrimo, histologinių pokyčių nenustatyta.

Žiurkėms leidžiant klinikines vaistinio preparato dozes, nuo šio preparato vartojimo pradžios praėjus 7-12 mėnesių, buvo nustatyta osteosarkoma, kuri yra žinomas kaulus veikiančių radionuklidų efektas. Tyrimų su šunimis metu osteosarkomos nenustatyta. Xofigo klinikinių tyrimų metu osteosarkomos atvejų nenustatyta. Osteosarkomos išsivystymo rizika radij-223 vartojantiems pacientams šiuo metu nežinoma. Ilgesnės trukmės (12–15 mėnesių) toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis metu irgi buvo pranešta apie neoplastinius pakitimus, kitokius nei osteosarkoma (žr. 4.8 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui (ir) toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Apskritai radionuklidai sukelia poveikį reprodukcijai ir vystymuisi.

Suleidus vienkartinę radžio-223 dichlorido ≥ 2270 kBq/kg kūno svorio dozę (≥ 41 kartą didesnę už kliniškai rekomenduojamą), keliuose žiurkių patinų sėklidžių sėkliniuose kanalėliuose buvo nustatytas minimalus pakitusių spermocitų skaičius. Sėklidės funkcionavo normaliai, o sėklidžių prielipuose rasti normalūs spermocitai. Suleidus vienkartinę radžio-223 dichlorido ≥ 359 kBq/kg kūno svorio dozę ($\geq 6,5$ kartus didesnę už kliniškai rekomenduojamą) ar tokias dozes leidžiant kartotinai, žiurkių patelėms nustatyti gimdos polipai (gimdos gleivinės stroma).

Kadangi radis-223 daugiausia pasiskirsto kauluose, galima nepageidaujamo poveikio rizika kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergančių vyrų lytiniams organams labai maža, bet visai jos atmesti negalima (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiškumas (ir) kancerogeniškumas

Galimo mutageninio ir kancerogeninio Xofigo poveikio tyrimų neatlikta. Apskritai radionuklidai sukelia genotoksišią ir kancerogenišką poveikį.

Farmakologinis saugumas

Pavartojus vienkartinę nuo 497 iki 1100 kBq aktyvumo kilogramui kūno svorio dozę (nuo 9 [šunims] iki 20 [žiurkėms] kartų didesnę už kliniškai rekomenduojamą), reikšmingo poveikio gyvybiškai svarbioms organų sistemoms, t. y. širdies ir kraujagyslių (šunims), kvėpavimo ar centrinės nervų sistemos (žiurkėms), nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo
Natrio citratas
Natrio chloridas
Vandenilio chlorido rūgštis, praskiesta

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

28 paros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Xofigo laikymo sąlygos turi atitikti vietinius radioaktyvių medžiagų laikymo reikalavimus.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvis I tipo stiklo flakonas su pilku bromobutilo gumos kamščiu su folijos, pagamintos iš etilentetrafluoretileno (ETFA), dangteliu ir aliuminio plomba, kuriame yra 6 ml injekcinio tirpalo.

Flakonas laikomas švininiame inde.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrieji įspėjimai

Gauti, naudoti ir suleisti radiofarmacinius preparatus gali tik leidimą turintys asmenys nustatytoje gydymo įstaigoje. Šie preparatai gaunami, laikomi, naudojami, perduodami ir jų atliekos tvarkomos pagal oficialios kompetetingos institucijos nuostatus ir (arba) atitinkamas licencijas.

Xofigo ruošiamas laikantis radiacinės saugos ir vaistinio preparato kokybės reikalavimų. Būtina laikytis reikiamų aseptiką užtikrinančių atsargumo priemonių.

Apsauga nuo spinduliuotės

Gama spinduliuotė, siejama su radžio-223 ir jo dukterinių branduolių skilimu, leidžia standartiniais prietaisais išmatuoti Xofigo radioaktyvumą ir aptikti užterštumą.

Dėl išorinės spinduliuotės ar užkrato per išsiliejusį šlapimą, išmatas, vėmalus ir t.t. radiofarmacinių preparatų vartojimas sukelia riziką kitiems asmenims. Todėl būtina laikytis atsargumo priemonių, užtikrinančių apsaugą nuo spinduliuotės, kaip numato nacionaliniai teisės aktai. Reikia laikytis atsargumo tvarkant paciento reikmenis, pvz., patalynę, kurie liečiasi su kūno skysčiais. Nors radis-223 daugiausia spinduliuoja alfa daleles, su radžio-223 skilimu bei jo radioaktyviais dukteriniais izotopais yra susijusi gama bei beta spinduliuotė. Išorinė apšvita, susijusi su vaistinio preparato ruošimu pacientams, yra gerokai mažesnė už kitų gydymui skirtų radiofarmacinių preparatų sukeliama apšvitą, nes skiriamas radioaktyvumas paprastai būna mažesnis nei 8 MBq. Vis tik pagal principą „tiek mažai, kiek įmanoma pasiekti“ (angl. „As Low As Reasonably Achievable“, ALARA), norint sumažinti apšvitą, rekomenduojama sutrumpinti buvimo laiką spinduliuotės vietose, padidinti atstumą nuo spinduliuotės šaltinių ir naudoti reikiamas apsaugos priemones.

Nesuvartotą vaistinį preparatą arba atliekas reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų. Bet kokias medžiagas, naudotas ruošiant arba leidžiant Xofigo, reikia laikyti radioaktyviomis atliekomis.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/873/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. lapkričio 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. birželio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMETRIJA

Absorbuotos spinduliuotės dozės apskaičiavimas buvo pagrįstas klinikiniais biologinio pasiskirstymo duomenimis. Absorbuotų dozių apskaičiavimai buvo atlikti naudojantis Organų lygiu taikomo vidinės dozės vertinimo/eksponentiniu modeliu (angl. *Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling, OLINDA/EXM*), sukurtu pagal Medicininės vidinės spinduliuotės dozės (angl. *Medical Internal Radiation Dose, MIRD*) algoritmą, plačiai naudojamą beta ir gama spinduliuotę skleidžiantiems radionuklidams. Radžio-223, daugiausia spinduliuojančio alfa daleles, poveikis žarnyno, raudonųjų kaulų čiulpų ir kaulų/osteogeninėms ląstelėms buvo vertintas papildomai, siekiant pateikti geriausius įmanomus absorbuotos dozės, vartojant Xofigo, skaičiavimus, atsižvelgiant į biologinį pasiskirstymą ir ypatumus (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Apskaičiuotos organų absorbuotos spinduliuotės dozės

Organas taikiny	Alfa spinduliuavimas ¹ (Gy/MBq)	Beta spinduliuavimas (Gy/MBq)	Gama spinduliuavimas (Gy/MBq)	Bendra dozė (Gy/MBq)	Variacijos koeficientas (%)
Antinksčiai	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Smegenys	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Krūtys	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Tulžies pūslės sienelė	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² sienelė	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Plonosios žarnos sienelė	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Skrandžio sienelė	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ sienelė	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Širdies sienelė	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Inkstai	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Kepenys	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Plaučiai	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Raumenys	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Kiaušidės	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Kasa	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Raudonieji kaulų čiulpai	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogeninės ląstelės	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Oda	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Blūžnis	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Sėklidės	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Užkrūčio liauka	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Skyd liaukė	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Šlapimo pūslės sienelė	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Gimda	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Visas organizmas	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹kadangi nenustatyta, kad radžio-223 patektų į daugelį minkštųjų audinių, alfa spinduliuavimas, skaičiuojant bendrą dozę organui, šiems organams buvo prilygintas nuliui.

²LLI: apatinė storosios žarnos dalis

³ULI: viršutinė storosios žarnos dalis

⁴Plaučių absorbuotos dozės duomenys paremti modeliuotu skaičiavimu, naudojant visų tiriamųjų jungtinius nuo laiko priklausomo aktyvumo kraujyje duomenis.

Nepageidaujamos kraujo reakcijos, nustatytos Xofigo klinikinių tyrimų metu, pasitaiko daug rečiau ir yra lengvesnės nei galima būtų tikėtis pagal apskaičiuotas raudonųjų kaulų čiulpu absorbuotas dozes. Tai gali būti susiję su erdviu alfa dalelių spinduliuavimo pasiskirstymu, lemiančiu nepastovią spinduliuotės dozę raudonuosiuose kaulų čiulpuose.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartojant vaistinį preparatą reikia apžiūrėti. Xofigo yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Pastebėjus spalvos pokyčių, atsiradus drumzlių ar esant pažeistai talpyklei, tirpalo vartoti negalima.

Xofigo yra paruoštas vartoti tirpalas, kurio negalima skiesti ir maišyti su kitais tirpalais.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekį, kuris bus leidžiamas pacientui, reikia apskaičiuoti pagal šiuos duomenis:

- paciento kūno svorį (kg);
- dozę (55 kBq/kg kūno svorio);

- vaistinio preparato radioaktyvumo koncentraciją (1100 kBq/ml) nurodytai datai. Data nurodyta flakono ir švininio indo etiketėje;
- skilimo korekcijos (angl. *Decay correction*, DK) faktorių, reikalingą koreguoti fizinį radžio-223 skilimą. Prie kiekvieno flakono yra pateikiama DK faktorių lentelė.

Paruošto vaistinio preparato kiekio radioaktyvumą reikia patvirtinti atlikus matavimus tinkamai sukalibruotu radioaktyvumo matuokliu.

Pacientui skiriamas bendras vaistinio preparato kiekis apskaičiuojama taip:

$$\text{Skiriamas kiekis (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{aktyvumo dozė (55 kBq/kg kūno svorio)}}{\text{DK faktorius} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvegija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>Registruotojas turi atlikti IV fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotą daugiacentrį tyrimą pagal sutartą protokolą ir pateikti jo rezultatus, kad būtų galima toliau apibūdinti veiksmingumą ir saugumą, ypač atsižvelgiant į lūžių riziką bei vidaus organų ir limfmazgių metastazių susidarymą radžio-223 vartojant registruotoms indikacijoms.</p> <p>Protokole turi būti numatyta pacientų randomizacija sluoksniuojant pagal kaulų ŠF koncentraciją.</p>	<p>2024 m. 2-asis ketvirtis</p>
<p>Registruotojas turi atlikti neintervencinį poregistracinį saugumo tyrimą (PST), remdamasis Švedijos prostatos vėžio duomenų bazės (angl. <i>Prostate Cancer Data Base Sweden (PCBaSe)</i>) ir kitų atitinkamų Skandinavijos vėžio registrų bei kitų tinkamų duomenų šaltinių duomenimis, ir pateikti jo rezultatus, kad būtų galima toliau apibūdinti registruotai indikacijai vartojamo radžio-223 saugumą.</p>	<p>2020 m. 1-asis ketvirtis</p>
<p>Registruotojas turi atlikti IV fazės biologinio pasiskirstymo tyrimą pagal sutartą protokolą ir pateikti jo rezultatus, kad būtų galima toliau apibūdinti ligos apimties ir radžio-223 dozės bei pasiskirstymo kaulų metastazėse sąsają, lyginant su pažeistų kaulų sričių būkle (pvz., osteoporozė) ir su normalios struktūros kaulais.</p>	<p>2020 m. 3-iasis ketvirtis</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ŠVININIS INDAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xofigo 1100 kBq/ml injekcinis tirpalas
radžio Ra 223 dichloridas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename ml tirpalo yra 1100 kBq radžio Ra 223 dichlorido (radžio-223 dichlorido), atitinkančio 0,58 ng radžio-223 nurodytai datai.

Kiekviename flakone yra 6 ml tirpalo (6,6 MBq radžio-223 dichlorido nurodytai datai)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo, natrio citratas, natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ml

1100 kBq/ml 12 val. (CET) nur. data: [DD/mm/MMMM]

6,6 MBq/flakone 12 val. (CET) nur. data: [DD/mm/MMMM]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)



8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikymo sąlygos turi atitikti vietinius radioaktyvių medžiagų laikymo reikalavimus.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

[Bayer logotipas]

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/873/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtinai.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Xofigo 1100 kBq/ml injekcinis tirpalas
radžio Ra 223 dichloridas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6 ml
6,6 MBq/flakone 12 val. (CET) nur. data: [DD/MM/YYYY]

6. KITA



[Bayer logo]

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xofigo 1100 kBq/ml injekcinis tirpalas radžio Ra 223 dichloridas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jei kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, kuris vadovaus procedūrai.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xofigo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xofigo
3. Kaip vartoti Xofigo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xofigo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xofigo ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos radžio Ra 223 dichlorido (radžio-223 dichlorido).

Xofigo skirtas gydyti suaugusius pacientus su progresavusiu (pažengusiu) kastracijai atspariu prostatos vėžiu, progresavusiu po ne mažiau kaip dviejų kitų vėžio gydymų, išskyrus gydymą, skirtą mažesniai vyriškų hormonų kiekiui palaikyti (hormonų terapiją), arba jeigu netinka joks kitas vėžio gydymas. Kastracijai atsparus prostatos vėžys – tai prostatos (vyrų lytinės sistemos liaukos) vėžys, kurio neveikia gydymas mažinant vyrų lytinių hormonų kiekį. Xofigo vartojamas tik tada, kai liga yra išplitusi į kaulus ir sukelia simptomus (pvz., skausmą), bet nėra nustatyta, kad ji būtų išplitusi į kitus vidaus organus.

Xofigo sudėtyje yra radioaktyviosios medžiagos radžio-223, imituojančio kauluose randamo kalcio veikimą. Pacientui suleistas radis-223 pasiekia kaulus, kur yra išplitęs vėžys, ir skleidžia mažo nuotolio spinduliuotę (alfa daleles), kuri žudo aplink esančias naviko ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xofigo

Xofigo vartoti negalima

- derinyje kartu su abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu (vartojamais kartu prostatos vėžiui gydyti).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš Jums suleidžiant Xofigo.

- Xofigo negalima skirti derinyje kartu su abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu dėl galimos kaulų lūžių ir mirties rizikos padidėjimo. Taip pat nėra žinoma apie Xofigo, vartojamo derinyje su kitais vaistais, skirtais prostatos vėžiui gydyti, poveikį. Jeigu Jūs jau vartojate kurį nors vieną iš nurodytų vaistų, pasitarkite su gydytoju.

- Jeigu Jums bus taikomas gydymas Xofigo po gydymo abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu, prieš pradėdami gydytis Xofigo, turite palaukti 5 paras.
- Jeigu Jums planuojama taikyti kitą vėžio terapiją po gydymo Xofigo, prieš pradėdami gydymą, turite palaukti ne mažiau kaip 30 parų.
- Xofigo vartoti nerekomenduojama, jeigu vėžys kauluose nesukelia simptomų, pvz., skausmo.
- Xofigo gali sumažinti Jūsų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių skaičių. **Prieš pradėdamas gydymą ir prieš kiekvieną vėlesnę dozę gydytojas Jums atliks kraujo tyrimus.** Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, jis nuspręs, ar gydymą galima pradėti (tęsti), ar reikia atidėti arba nutraukti.
- Jeigu Jūsų **kraujo ląstelių gamyba kaulų čiulpuose susilpnėjusi**, pvz., jeigu Jums anksčiau buvo taikoma chemoterapija (kiti vaistai vėžinėms ląstelėms naikinti) ir (arba) spindulinis gydymas, Jums gali būti didesnė šio sutrikimo rizika ir gydytojas Jums skirs Xofigo atsargiai.
- Jei navikas yra labai išplitęs kauluose, gali būti labiau tikėtina, kad yra sumažėjęs Jūsų kraujo ląstelių ir plokštelių kiekis, taigi gydytojas Jums skirs Xofigo atsargiai.
- Esami riboti duomenys nerodo jokių didelių skirtumų tarp kraujo ląstelių gamybos pacientams, gaunantiems chemoterapiją po gydymo Xofigo, ir pacientams, kurie nebuvo gydomi Xofigo.
- Nėra duomenų apie Xofigo vartojimą pacientams, sergantiems **Krono liga** (ilgalaikė uždegimine žarnyno liga) ir **opiniu kolitu** (ilgalaikiu gaubtinės žarnos uždegimu). Kadangi Xofigo šalinamas su išmatomis, jis gali pasunkinti ūminį uždegiminį procesą žarnyne. Taigi, jei Jūs sergate šiomis ligomis, gydytojas kruopščiai įvertins, ar Jus galima gydyti Xofigo.
- Jei Jums yra negydytas **stuburo smegenų suspaudimas** arba jei manoma, kad Jums vystosi stuburo smegenų suspaudimas (stuburo smegenų nervų suspaudimas, kurį gali sukelti navikas ar kitas pažeidimas), gydytojas, prieš pradėdamas arba tęsdamas gydymą Xofigo, iš pradžių pritaikys standartinį šios ligos gydymą.
- Jeigu sergate **osteoporozė** arba žinoma, kad Jums kyla didesnė lūžių rizika (pvz., **neseniai buvo lūžęs kaulas, kaulas yra trapus**) arba vartojate ar vartojote **steroidų** (pvz., prednizono ar prednizolono), pasakykite gydytojui. Jums gali kilti didesnė kaulų lūžių rizika. Prieš pradėdamas arba tęsiant gydymą Xofigo, gydytojas Jums gali skirti vaistų kaulų lūžiams išvengti.
- Jeigu prieš gydymą Xofigo, jo metu ar po jo pajustumėte bet kokį **naują arba neįprastą skausmą** arba pastebėtumėte **tinimą kaulų srityje**, pasitarkite su gydytoju.
- Jei yra **kaulų lūžių**, gydytojas, prieš pradėdamas arba tęsdamas gydymą Xofigo, iš pradžių stabilizuos lūžusį kaulą.
- Jeigu Jūs vartojate arba prieš gydymą Xofigo vartojote bisfosfonatų arba Jums buvo taikyta chemoterapija, pasakykite gydytojui. Negalima atmesti *žandikaulio osteonekrozės* (būklės, kai žandikaulio kaule randami mirę audiniai, ir daugiausiai tai pasitaiko bisfosfonatais gydytiems pacientams) rizikos (žr. 4 skyrių).
- Xofigo prisideda prie bendro ilgalaikio besikaupiančio (kumuliacinio) spinduliuotės poveikio. Ilgalaikis besikaupiantis spinduliuotės poveikis gali padidinti vėžio (ypač kaulų vėžio ir leukemijos) ir paveldimų anomalijų išsivystymo riziką. Klinikinių tyrimų metu, vykdant tolesnį stebėjimą iki trejų metų, Xofigo sukkelto vėžio atvejų neregistruota.

Prieš nuspręsdamas, ar Jums galima skirti Xofigo, gydytojas ištirs Jūsų kaulų būklę. Gydymo metu ir 2 metus po gydymo Xofigo pradžios gydytojas nuolat stebės Jūsų kaulų būklę.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xofigo

Sąveikos su kitais vaistais tyrimų neatlikta.

Xofigo negalima skirti derinyje su abirateronu ir prednizonu ar prednizolonu, nes gali padidėti kaulų lūžių arba mirties rizika. Be to, nėra žinoma apie Xofigo poveikį, jį vartojant kartu su kitais sisteminiais vaistais,

skirtais metastazavusiam prostatos vėžiui gydyti. Jeigu jau vartojate kurį nors iš minėtų vaistų, pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate ar vartojote bisfosfonatų ar kitų vaistų, skirtų sveikai kaulų struktūrai apsaugoti, arba steroidų (pvz., prednizono ar prednizolono), prieš pradėdami gydymą Xofigo, pasakykite gydytojui. Jums gali būti didesnė kaulų lūžių rizika.

Jei vartojate kalcį, fosfatus ir (arba) vitaminą D, gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Xofigo, kruopščiai įvertins, ar Jums reikia laikinai nutraukti šių medžiagų vartojimą.

Nėra duomenų apie **Xofigo vartojimą kartu su chemoterapija** (kitais vėžio ląsteles naikinančiais vaistais). Kartu vartojant Xofigo ir chemoterapiją, gali dar labiau sumažėti Jūsų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių skaičius.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Xofigo nėra skirtas vartoti moterims ir jo negalima vartoti moterims, kurios yra ar gali būti nėščios arba žindo kūdikį.

Kontracepcija vyrams ir moterims

Jei turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti, gydymo Xofigo metu ir 6 mėnesius po gydymo patartina naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Vaisingumas

Xofigo sukeliama spinduliuotė gali lemti vaisingumo pažeidimo riziką. Paklauskite gydytojo, kaip tai gali Jums pasireikšti, ypač jei ateityje planuojate turėti vaikų. Galite pasitarti su gydytoju dėl spermos konservavimo prieš pradėdami gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Xofigo gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Xofigo sudėtyje yra natrio

Priklausomai nuo skiriamo kiekio, šio vaisto dozėje gali būti iki 54 mg natrio (pagrindinio valgomosios druskos komponento). Tai atitinka 2,7 % rekomenduojamos didžiausios su maistu gaunamos natrio paros dozės suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Xofigo

Xofigo ir panašių vaistų vartojimas, ruošimas ir jų atliekų tvarkymas reglamentuojami griežtais teisės aktais. Šis vaistas bus vartojamas tik specialiose kontroliuojamose vietose. Šį vaistą ruoš ir suleis saugiai jį naudoti išmokę ir tam tinkamai parengti žmonės. Šie asmenys bus ypač atsargūs, kad užtikrintų saugų šio vaisto vartojimą, ir informuos Jus apie savo veiksmus.

Dozė, kurią Jums paskirs, priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Procedūrai vadovaujantis gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą Xofigo kiekį.

Rekomenduojama Xofigo dozė yra 55 kBq (bekerelis – radioaktyvumui išreikšti naudojamas vienetas) kilogramui kūno svorio.

Jeigu esate 65 metų amžiaus arba vyresnis arba jeigu Jūsų inkstų ar kepenų funkcija susilpnėjusi, dozės koreguoti nereikia.

Xofigo vartojimas ir procedūros eiga

Xofigo bus lėtai per adatą leidžiamas Jums į veną (intraveniniu būdu). Intraveninį kateterį arba kaniulę sveikatos priežiūros specialistas prieš ir po injekcijos praplaus druskos tirpalu.

Gydymo trukmė

- Xofigo vartojamas kartą per 4 savaites, iš viso bus suleistos 6 injekcijos.
- Duomenų apie gydymo saugumą ir veiksmingumą, vartojant daugiau kaip 6 Xofigo injekcijas, nėra.

Pavartojus Xofigo

- Reikia laikytis atsargumo, tvarkant reikmenis, pvz., patalynę, kurie liečiasi su kūno skysčiais (pvz., išsiliejusiu šlapimu, išmatomis, vėmalais). Xofigo daugiausia išsiskiria su išmatomis. Gydytojas pasakys, ar suleidus šį vaistą Jums reikia imtis specialių atsargumo priemonių. Jei kiltų kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Xofigo dozę?

Perdozavimas mažai tikėtinas.

Vis tik atsitiktinio perdozavimo atveju gydytojas paskirs reikiamą palaikomąjį gydymą ir patikrins, ar nepakitęs Jūsų kraujo ląstelių skaičius ir ar Jums nėra virškinimo trakto simptomų (pvz., viduriavimo, pykinimo, vėmimo).

Jei kiltų daugiau klausimų dėl Xofigo vartojimo, kreipkitės gydytoją, kuris vadovauja procedūrai.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis Xofigo gydomiems pacientams yra:

- **kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas** (trombocitopenija);
- **neutrofilų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) skaičiaus sumažėjimas** (neutropenija, galinti padidinti infekcijos riziką).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite šiuos simptomus, nes tai gali būti trombocitopenijos ar neutropenijos (žr. aukščiau) požymiai:

- bet kokios **neįprastos mėlynės**,
- susižalojus stipresnis nei įprastai **kraujavimas**,
- **karščiavimas**,
- arba jeigu Jums atrodo, kad dažnai užsikrečiate **infekcijomis**.

Prieš pradėdamas gydymą ir prieš kiekvieną injekciją gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kraujo ląstelių ir plokštelių skaičių (taip pat žr. 2 skyrių).

Dažniausias šalutinis poveikis Xofigo gydomiems pacientams (labai dažnas [gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių]) yra:

- **viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, trombocitopenija (kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas) ir kaulų lūžiai**.

Dehidratacijos rizika: pasakykite gydytojui, jei Jums atsirado kurie nors iš toliau išvardintų simptomų: svaigulys, padidėjęs troškulys, sumažėjęs šlapinimasis arba odos sausumas, nes tai gali būti dehidratacijos simptomai. Svarbu išvengti dehidratacijos geriant daug skysčių.

Žemiau išvardytas kitas galimas šalutinis poveikis:

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (leukopenija);
- neutrofilų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) skaičiaus sumažėjimas (neutropenija, galinti padidinti infekcijos riziką);
- raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas (pancitopenija);
- injekcijos vietos reakcijos (pvz., odos paraudimas [eritema], skausmas ir patinimas).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- limfocitų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) skaičiaus sumažėjimas (limfopenija);
- kaulų susilpnėjimas (osteoporozė).

Xofigo prisideda prie bendro ilgalaikio besikaupiančio (kumuliacinio) spinduliuotės poveikio. Ilgalaikis besikaupiantis spinduliuotės poveikis gali padidinti vėžio (ypač kaulų vėžio ir leukemijos) ir paveldimų anomalijų išsivystymo riziką. Klinikinių tyrimų metu, vykdant tolesnį stebėjimą iki trejų metų, Xofigo sukkelto vėžio atvejų neregistruota.

Jeigu Jums pasireiškia skausmas, žandikaulio tinimas arba tirpimas, „sunkaus žandikaulio jausmas“ arba iškrenta dantis, kreipkitės į gydytoją. Xofigo gydytiems pacientams pasitaikė *žandikaulio osteonekrozės* atvejų (tai būklė, kai žandikaulio kaule randami mirę audiniai, ir daugiausia tai pasitaiko bisfosfonatais gydytiems pacientams). Visi šie atvejai nustatyti tik tiems pacientams, kurie prieš gydymą Xofigo arba gydymo metu vartojo bisfosfonatus ir kuriems prieš gydymą Xofigo taikyta chemoterapija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xofigo

Jums nereikės laikyti šio vaisto. Už šio vaisto laikymą tinkamose patalpose yra atsakingas sveikatos priežiūros specialistas. Radiofarmacinių preparatų laikymo sąlygos turi atitikti vietinius radioaktyvių medžiagų laikymo reikalavimus.

Toliau pateikiama tik specialistams skirta informacija.

Ant flakono ir šviniinio indo nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xofigo vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Pastebėjus spalvos pokyčių, atsiradus drumzlių ar esant pažeistai talpyklei, Xofigo vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xofigo sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra radžio Ra 223 dichloridas (radžio-223 dichloridas).

Kiekviename ml tirpalo yra 1100 kBq radžio-223 dichlorido, atitinkančio 0,58 ng radžio-223 nurodytai datai.

Kiekviename flakone yra 6 ml tirpalo (6600 kBq radžio-223 dichlorido nurodytai datai).

- **Pagalbinės medžiagos** yra: injekcinis vanduo, natrio citratas, natrio chloridas ir vandenilio chlorido rūgštis (daugiau informacijos apie natrij skaitykite 2 skyriaus pabaigoje).

Xofigo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xofigo yra skaidrus ir bespalvis injekcinis tirpalas. Jis tiekiamas bespalvio stiklo flakonuose, užkimštuose pilku gumos kamščiu ir aliuminio plomba. Flakone yra 6 ml tirpalo, kuris laikomas šviniame inde.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvegija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Visa Xofigo preparato charakteristikų santrauka pateikiama vaistinio preparato pakuotėje, išspausdinto pakuotės lapelio pabaigoje, kaip nuplėšiama šio lapelio dalis. Jos tikslas – sveikatos priežiūros specialistams pateikti papildomos mokslinės ir praktinės informacijos apie šio radiofarmacinio preparato skyrimą ir vartojimą.