

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xofigo 1100 kBq/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

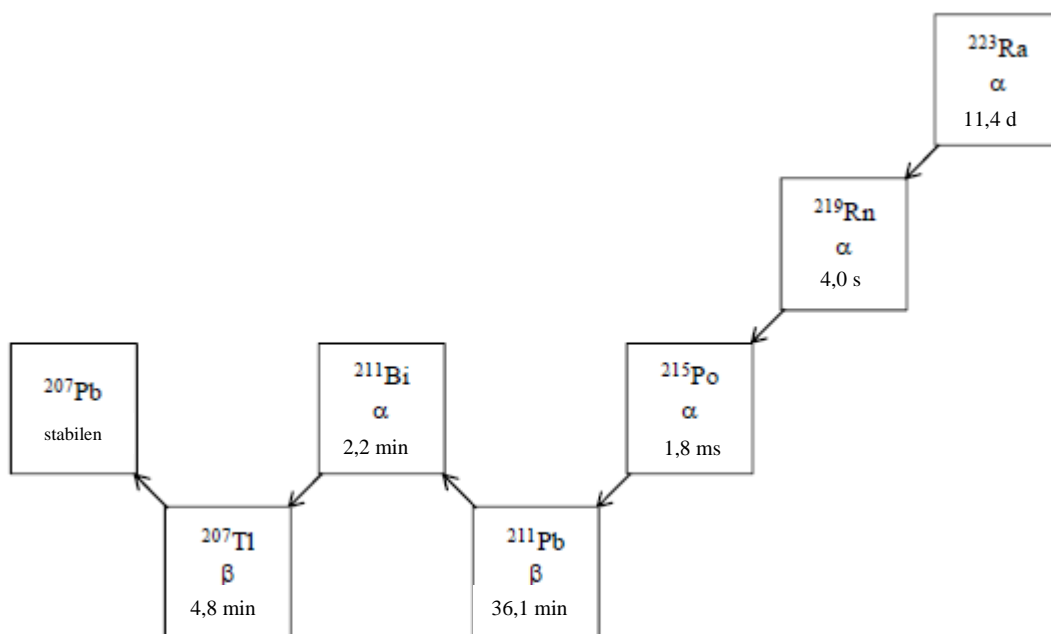
1 ml raztopine vsebuje 1100 kBq [²²³Ra]radijevega klorida (radium Ra 223 dichloride), kar ustreza 0,58 ng [²²³Ra]radija na referenčni dan. Radij je v raztopini prisoten kot prosti ion.

Ena viala vsebuje 6 ml raztopine (6,6 MBq [²²³Ra]radijevega klorida na referenčni dan).

[²²³Ra]radij oddaja delce alfa z razpolovnim časom 11,4 dni. Specifična aktivnost [²²³Ra]radija je 1,9 MBq/ng.

Šeststopenjski razpad [²²³Ra]radija v [²⁰⁷Pb]svinec poteka preko kratkoživih hčerinskih izotopov, spremljajo pa ga številne emisije delcev alfa in beta in žarkov gama z različnimi energijami in verjetnostmi emisij. Delež energije, ki jo oddajajo [²²³Ra]radij in njegovi hčerinski izotopi v obliki delcev alfa, je 95,3 % (razpon energije 5,0 - 7,5 MeV). Delež energije, ki jo oddajajo v obliki delcev beta, je 3,6 % (povprečne energije so 0,445 MeV in 0,492 MeV), delež, ki jo oddajajo v obliki žarkov gama, pa je 1,1 % (razpon energije 0,01 – 1,27 MeV).

Slika 1: Veriga razpada [²²³Ra]radija s fizikalnimi razpolovnimi časi in načinom razpadanja:



Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 0,194 mmol (kar ustreza 4,5 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna izotonična raztopina s pH med 6,0 in 8,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xofigo kot monoterapija ali v kombinaciji z analogom lutropin sproščajočega hormona (LHRH, *luteinising hormone releasing hormone*) je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate cancer*) in simptomatskimi metastazami v kosteh ter brez znanih metastaz v notranjih organih, pri napredovali bolezni po najmanj dveh predhodnih linijah sistemskega zdravljenja mCRPC (razen z analogi LHRH) ali bolnikov, ki niso primerni za nobeno od sistemskih zdravljenj mCRPC, ki so na voljo (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Xofigo lahko dajejo le osebe, pooblašene za uporabo radiofarmakov v določenih kliničnih ustanovah (glejte poglavje 6.6) tistim bolnikom, za katere je mnenje podal za to usposobljen zdravnik.

Odmerjanje

Režim odmerjanja zdravila Xofigo je aktivnost 55 kBq na kg telesne mase, in sicer kot 6 injekcij v 4-tedenskih intervalih.

Varnosti in učinkovitosti več kot 6 injekcij zdravila Xofigo niso preučevali.

Za podrobnosti o izračunu volumna, ki ga je treba uporabiti, glejte poglavje 12.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V klinični študiji III. faze niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti med starejšimi (starimi ≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (starimi < 65 let).

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti zdravila Xofigo pri bolnikih z okvaro jeter niso preučevali.

Ker se [^{223}Ra]radij ne presnavlja v jetrih in se ne izloča z žolčem, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko [^{223}Ra]radijevega klorida.

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

V klinični študiji III. faze niso opazili pomembnih razlik v varnosti ali učinkovitosti med bolniki z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLCR]: 50 do 80 ml/min) in bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Za bolnike z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLCR]: 30 do 50 ml/min) je na voljo malo podatkov. Za bolnike s hudo okvaro ledvic ali odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni podatkov.

Ker se izloča v majhnih količinah s sečem in večinoma z blatom, ni pričakovati, da bi okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko [^{223}Ra]radijevega klorida.

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Xofigo pri pediatrični populaciji za indikacijo raka prostate ni primerna.

Način uporabe

Zdravilo Xofigo je za intravensko uporabo. Zdravilo se injicira počasi (običajno do 1 minute).

Intravenski dostop ali kanilo je treba pred in po injiciranju zdravila Xofigo izprati z izotonično raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 % raztopina).

Za dodatna navodila o uporabi zdravila glejte poglavji 6.6 in 12.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Xofigo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija z abirateronom in prednizonom/prednizolonom ali s sistemskimi zdravljenji raka, razen z analogi LHRH

Vmesna analiza klinične študije pri asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate in napredovalo boleznijo z metastazami v kosteh, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti in trend povečane smrtnosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom (glejte poglavje 5.1).

Uporaba zdravila Xofigo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Xofigo v kombinaciji s sistemskimi zdravljenji raka, razen z analogi LHRH, še nista bili dokazani; možno je povečano tveganje za smrt in zlome kosti. Kombinacija [²²³Ra]radija z drugimi sistemskimi zdravljenji raka, razen z analogi LHRH, zato ni priporočljiva.

Podatki o varnem obdobju, po katerem se lahko zdravilo Xofigo daje po zdravljenju z abirateronacetatom v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom in obratno, so omejeni. Glede na razpolovni čas izločanja zdravila Xofigo in abiraterona je priporočljivo, da z naknadnim zdravljenjem z zdravilom Xofigo ne začnete še vsaj 5 dni po zadnjem dajanju abirateronacetata v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom. Z naknadnim sistemskim zdravljenjem raka ne smete začeti še najmanj 30 dni po zadnjem dajanju zdravila Xofigo.

Zdravljenje bolnikov z asimptomatskimi ali blago simptomatskimi metastazami v kosteh

V klinični študiji, kjer so bolnikom z asimptomatskim ali blago simptomatskim na kastracijo odpornim rakom prostate zdravilo Xofigo dodali abirateronacetatu in prednizonu/prednizolonu, so opazili povečano tveganje za smrt in zlome kosti.

Korist zdravljenja z zdravilom Xofigo pri odraslih bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate in zgolj asimptomatskimi metastazami v kosteh ni bila dokazana. Uporaba zdravila Xofigo zato ni priporočljiva za zdravljenje odraslih bolnikov z na kastracijo odpornim rakom prostate in samo asimptomatskimi metastazami v kosteh. Pri odraslih bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate in blago simptomatskimi metastazami v kosteh je treba skrbno oceniti korist zdravljenja, da se ugotovi prevlada koristi nad tveganji, pri čemer je treba upoštevati, da bo za korist zdravljenja verjetno potrebna visoka osteoblastna aktivnost (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z nizko stopnjo osteoblastnih metastaz v kosteh

V kliničnih študijah so imeli bolniki z manj kot 6 metastazami v kosteh povečano tveganje za zlome kosti in niso imeli statistično značilnega izboljšanja preživetja. Tudi vnaprej določena analiza podskupin je pokazala,

da se celokupno preživetje pri bolnikih s celokupno vrednostjo ALP < 220 enot/l ni bistveno izboljšalo. Zato pri bolnikih z nizko stopnjo osteoblastnih metastaz v kosteh [²²³Ra]radij ni priporočljiv (glejte poglavje 5.1).

Supresija kostnega mozga

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo, so poročali o supresiji kostnega mozga, predvsem o trombocitopeniji, nevtropeniji, levkopeniji in pancitopeniji (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba pri bolnikih ovrednotiti izvide hematoloških preiskav na začetku zdravljenja in pred vsakim odmerkom zdravila Xofigo. Pred prvo uporabo mora biti absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl. Pred naslednjo uporabo mora biti ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Če se te vrednosti v 6 tednih po zadnji uporabi zdravila Xofigo kljub standardni negi ne izboljšajo, se lahko zdravljenje z zdravilom Xofigo nadaljuje le po skrbni oceni koristi in tveganj.

Bolnike z znaki zmanjšane rezerve kostnega mozga, tj. po predhodni citotoksični kemoterapiji in/ali zunanjem obsevanju (EBRT, *external beam radiation therapy*) ali bolnike z rakom prostate z napredovalim difuznim kopičenjem v kosteh (EOD4; »superscan«), je treba zdraviti previdno. V klinični študiji III. faze so pri teh bolnikih opazili povečano incidenco hematoloških neželenih učinkov, kot sta nevtropenija in trombocitopenija.

Varnost in učinkovitost citotoksične kemoterapije po zdravljenju z zdravilom Xofigo nista bili dokazani. Omejeni podatki kažejo, da so imeli bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi zdravila Xofigo, podoben hematološki profil kot bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi placeba (glejte tudi poglavje 5.1).

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Varnosti in učinkovitosti zdravila Xofigo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom niso preučevali. Ker se zdravilo Xofigo izloča z blatom, lahko sevanje poslabša akutno vnetno črevesno bolezen. Zdravilo Xofigo se lahko pri bolnikih z akutno vnetno črevesno boleznijo uporabi le po skrbni oceni tveganja in koristi.

Kompresija hrbtenjače

Pri bolnikih z nezdravljeno grozečo ali ugotovljeno kompresijo hrbtenjače je treba pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo dokončati s standardno nego, kot je klinično indicirano.

Zlomi kosti

Zdravilo Xofigo poveča tveganje za zlome kosti. V klinični študiji se je incidenca zlomov v skupini, ki je prejela zdravilo Xofigo, po dodajanju zdravila Xofigo abirateronacetatu in prednizonu/prednizolonu približno trikrat povečala (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Povečano tveganje za zlome so ugotovili zlasti pri bolnikih z anamnezo osteoporoze in pri bolnikih z manj kot 6 metastazami v kosteh. Zdravilo Xofigo se verjetno kopiči na mestih z veliko kostno premeno, npr. na mestih degenerativne kostne bolezni (osteoporoza) ali nedavnega (mikro-)zloma, kar povečuje tveganje za zlome kosti. Tveganje za zlome kosti lahko še dodatno povečajo tudi drugi dejavniki, kot je sočasna uporaba steroidov.

Pred začetkom zdravljenja z [²²³Ra]radijem je treba skrbno oceniti status kosti (npr. s scintigrafijo, merjenjem mineralne gostote kosti) in izhodiščno tveganje za zlome kosti pri bolnikih (npr. osteoporoza, manj kot 6 metastaz v kosteh, zdravila, ki povečujejo tveganje za zlome, nizek indeks telesne mase) in jih skrbno spremljati najmanj 24 mesecev. Pred začetkom zdravljenja ali pred ponovnim zdravljenjem z zdravilom Xofigo je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, kot je uporaba difosfonatov ali denozumaba (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z visokim izhodiščnim tveganjem za zlome kosti je treba skrbno oceniti korist zdravljenja, da se ugotovi prevlada koristi nad tveganjem. Pri bolnikih z zlomi kosti je treba zlome pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo ortopedsko oskrbeti.

Osteonekroza čeljusti

Pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati in zdravilom Xofigo, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti. V študiji III. faze so poročali o primerih osteonekroze čeljusti pri 0,67 % (4/600) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xofigo, v primerjavi z 0,33 % bolnikov (1/301), ki so prejeli placebo. Vendar so vsi bolniki z osteonekrozo čeljusti predhodno ali sočasno uporabljali difosfonate (npr. zoledronska kislina) in predhodno prejeli kemoterapijo (npr. docetaksel).

Sekundarne maligne neoplazme

Zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju je lahko povezana z večjim tveganjem za raka in prirojene okvare. Še zlasti se lahko poveča tveganje za osteosarkom, mielodisplastični sindrom ter levkemijo. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike spremljali do tri leta, niso poročali o primerih raka, ki bi ga povzročilo zdravilo Xofigo.

Gastrointestinalna toksičnost

Zdravilo Xofigo poveča pogostnost driske, navzee in bruhanja (glejte poglavje 4.8), kar lahko povzroči dehidracijo. Peroralni vnos in tekočinsko stanje pri bolnikih je treba skrbno spremljati. Bolnikom je treba svetovati, da poiščejo medicinsko pomoč, če se pojavijo huda ali trdovratna driska, navzea, bruhanje. Bolnike, pri katerih se kažejo znaki ali simptomi dehidracije ali hipovolemije, je treba takoj zdraviti.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Odvisno od uporabljenega volumna raztopine lahko zdravilo vsebuje do 2,35 mmol (54 mg) natrija na odmerek, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker ni možno izključiti medsebojnega delovanja s kalcijem in fosfatom, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe prehranskih dopolnil s temi snovmi in/ali vitamina D nekaj dni pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Xofigo.

Sočasna kemoterapija z zdravilom Xofigo lahko dodatno vpliva na supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost sočasne kemoterapije z zdravilom Xofigo nista bili dokazani.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških

Študij o delovanju zdravila Xofigo na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Zaradi možnih učinkov na spermatogenezo, povezanih s sevanjem, je treba moškim svetovati, da med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom Xofigo uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Xofigo ni indicirano za uporabo pri ženskah. Zdravila Xofigo se ne sme uporabljati pri nosečnicah ali ženskah, ki bi lahko bile noseče ali dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Xofigo na plodnost pri ljudeh.

Na podlagi študij na živalih obstaja tveganje, da bi sevanje zdravila Xofigo lahko povzročilo neželene učinke na plodnost (glejte poglavje 5.3). Bolniki se morajo pred zdravljenjem posvetovati o možnostih shranjevanja sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xofigo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Splošni varnostni profil zdravila Xofigo temelji na podatkih zbranih v študiji III. faze pri 600 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki ($\geq 10\%$) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo, so bili driska, navzea, bruhanje, trombocitopenija in zlom kosti.

Najbolj resna neželena učinka sta bila trombocitopenija in nevtropenija (glejte poglavji 4.4 in »Opis izbranih neželenih učinkov« v nadaljevanju).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Xofigo, so navedeni v spodnji preglednici (glejte preglednico 1). Razvrščeni so po organskih sistemih. Za opis določenega učinka, njegovih sinonimov in sorodnih stanj so uporabljeni najustreznejši izrazi po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so razvrščeni po pogostnostih. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo

Organski sistem (po MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	nevtropenija, pancitopenija, levkopenija	limfopenija
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zlom kosti		osteoporoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu injiciranja	

Opis izbranih neželenih učinkov

Zlomi kosti

Zdravilo Xofigo poveča tveganje za zlome kosti (glejte poglavje 5.1). V kliničnih študijah je sočasna uporaba difosfonatov ali denozumaba pri bolnikih, ki so se zdravili z [²²³Ra]radijem v monoterapiji, zmanjšala incidenco zlomov. Zlomi kosti so se pojavili do 24 mesecev po prvem odmerku [²²³Ra]radija.

Trombocitopenija in nevtropenija

Trombocitopenija (vseh stopenj) se je pojavila pri 11,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in pri 5,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Trombocitopenijo stopnje 3 in 4 so opazili pri 6,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in pri 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). Na splošno je bila pogostnost trombocitopenije stopnje 3 in 4 manjša pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli docetaksela (2,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, v primerjavi z 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo), v primerjavi z bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel (8,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, v primerjavi z 2,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo). Pri bolnikih z napredovalim difuznim kopičenjem v kosteh (EOD4, »superscan«) so o trombocitopeniji (vseh stopenj) poročali pri 19,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Trombocitopenijo stopnje 3 in 4 so opazili pri 5,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

O nevtropeniji (vseh stopenj) so poročali pri 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Nevtropenijo stopnje 3 in 4 so opazili pri 2,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Na splošno je bila pogostnost nevtropenije stopnje 3 in 4 manjša pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli docetaksela (0,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, v primerjavi z 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo), v primerjavi z bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel (3,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, v primerjavi z 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo).

V študiji I. faze je bilo število nevtrofilcev in trombocitov najmanjše 2 do 3 tedne po intravenski uporabi enega odmerka zdravila Xofigo.

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja stopnje 1 in 2, kot so eritem, bolečina in oteklina, so poročali pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Sekundarne maligne neoplazme

Zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju je lahko povezana z večjim tveganjem za raka in prirojene okvare. Še zlasti se lahko poveča tveganje za osteosarkom, mielodisplastični sindrom ter levkemijo.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike spremljali do tri leta, niso poročali o rakavih boleznih, povzročenih z zdravilom Xofigo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Xofigo.

Specifičnega antidota ni. V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem možnih toksičnih učinkov na kri in prebavila.

Enkratne odmerke zdravila Xofigo z aktivnostjo do 276 kBq na kg telesne mase so ovrednotili v kliničnih preskušanjih I. faze, vendar toksičnih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba omejiti velikost odmerka, niso opazili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radioterapevtiki, drugi radioterapevtiki, razni radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX03.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xofigo je zdravilo, ki oddaja delce alfa.

Njegova učinkovina [²²³Ra]radij (v obliki [²²³Ra]radijevega klorida) posnema delovanje kalcija in selektivno deluje na kosti, predvsem na področja metastaz v kosteh, tako da tvori komplekse s kostnim mineralom hidroksiapatitom. Visok linearni prenos energije alfa sevalcev (80 keV/mikrometer) povzroči izredno pogoste prekinitve dvojne vijačnice DNA v sosednjih tumorskih celicah, kar povzroči močan citotoksični učinek. Dodatni učinki na tumorsko mikrookolje, tudi na osteoblaste in osteoklaste, prav tako prispevajo k učinkovitosti *in vivo*. Doseg delcev alfa iz [²²³Ra]radija je manjši od 100 mikrometrov (manjši od 10-kratnika premera celice), kar zmanjša poškodbe na normalnem okolnem tkivu na najmanjšo možno mero.

Farmakodinamični učinki

V randomizirani študiji II. faze so v primerjavi s placebom opazili pomembno razliko v korist zdravila Xofigo za vseh pet serumskih biokemičnih označevalcev kostne presnove (označevalci nastajanja kosti: kostna alkalna fosfataza [ALP], celokupna vrednost alkalne fosfataze in prokolagen I N propeptid [PINP], označevalci resorpcije kosti: C-terminalni prečno povezani telopeptid kolagena tipa I / serumski C-terminalni prečno povezani telopeptid kolagena tipa I [S-CTX-I] in prečno povezani C-telopeptid kolagena tipa I [ICTP]).

Elektrofiziološka preiskava srca / podaljšanje intervala QT

Po intravenskem injiciranju zdravila Xofigo niso opazili pomembnega podaljšanja intervala QTc v primerjavi s podskupino 29 bolnikov v študiji III. faze (ALSYMPCA), ki je prejela placebo..

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Xofigo so ovrednotili v dvojno slepi, randomizirani, multicentrični študiji III. faze večkratnega odmerjanja (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) pri bolnikih z za kastracijo odpornim rakom prostate s simptomatskimi metastazami v kosteh. Bolniki z metastazami v notranjih organih in maligno limfadenopatijo (z bezgavkami večjimi od 3 cm), so bili izključeni.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje. Glavni sekundarni opazovani dogodki pa so bili čas do pojava simptomatskih dogodkov na kosteh (SSE – *symptomatic skeletal events*), čas do povečanja celokupne vrednosti alkalne fosfataze, čas do povečanja vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA), odziv celokupne vrednosti alkalne fosfataze in normalizacija celokupne vrednosti alkalne fosfataze.

Na presečni dan vnaprej načrtovane vmesne analize (potrditvena analiza) so skupno 809 bolnikov randomizirali 2:1 v skupino, ki je vsake 4 tedne 6 ciklov intravensko prejela zdravilo Xofigo 55 kBq/kg (N = 541) in najboljšo standardno nego ali ustreznimi placebo in najboljšo standardno nego (N = 268). Najboljša standardna nega je npr. vključevala zunanje obsevanje, difosfonate, kortikosteroide, antiandrogene, estrogene, estramustin ali ketokonazol.

Posodobljena opisna analiza varnosti in celokupnega preživetja je bila opravljena pri 921 randomiziranih bolnikih pred prehodom (tj. preden so bolnikom, ki so prejeli placebo, ponudili zdravljenje z zdravilom Xofigo).

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni (vmesna analiza populacije) so bile podobne med skupino, zdravljeno z zdravilom Xofigo in skupino, ki je prejela placebo, in so spodaj prikazane za zdravilo Xofigo:

- povprečna starost bolnikov je bila 70 let (razpon od 49 do 90 let),
- 87 % vključenih bolnikov je imelo status zmogljivosti po ECOG 0 - 1,
- 41 % je prejelo difosfonate,
- 42 % bolnikov predhodno ni prejelo docetaksela, saj so bili obravnavani kot neprimerni ali pa so prejemanje docetaksela zavrnili,
- 46 % bolnikov ni imelo bolečin ali je imelo bolečine stopnje 1 po lestvici SZO (asimptomatske ali blago simptomatske) in 54 % jih je imelo bolečine stopnje 2 - 3 po lestvici SZO,
- 16 % bolnikov je imelo < 6 metastaz v kosteh, 44 % bolnikov je imelo med 6 in 20 metastaz v kosteh, 40 % bolnikov je imelo več kot 20 metastaz v kosteh ali napredovalo difuzno kopičenje v kosteh (»superscan«).

V obdobju zdravljenja je 83 % bolnikov sočasno prejelo agoniste luteinizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH) in 21 % bolnikov antiandrogena zdravila.

Izsledki obeh, vmesne in posodobljene analize, so razkrili, da je bilo celokupno preživetje pomembno daljše pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo, in najboljšo standardno nego, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in najboljšo standardno nego (glejte preglednico 2 in sliko 2). Večjo stopnjo smrti, ki niso bile povezane z rakom prostate, so opazili v skupini bolnikov, ki je prejela placebo (26/541; 4,8 % v skupini, ki je prejela zdravilo Xofigo, v primerjavi s 23/268; 8,6 % v skupini, ki je prejela placebo).

Preglednica 2: Preživetje v študiji ALSYMPCA III. faze

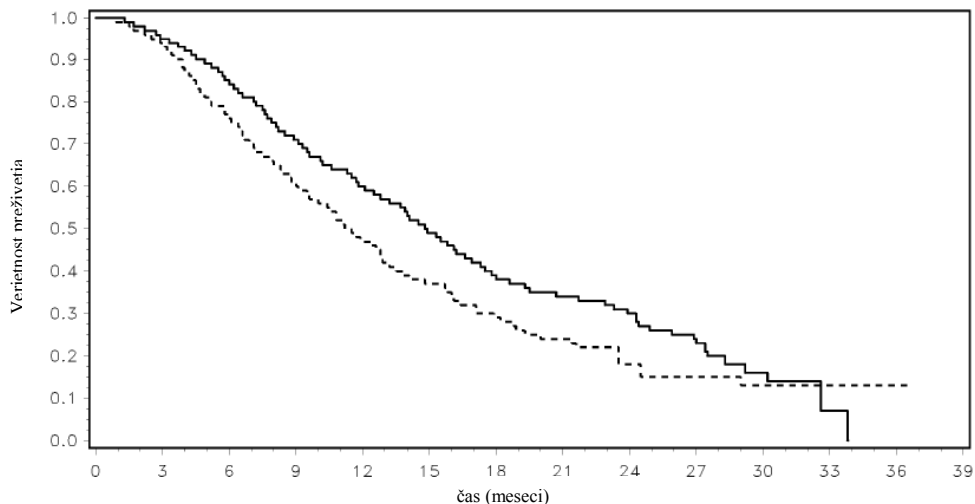
	zdravilo Xofigo	placebo
Vmesna analiza	N = 541	N = 268
Število smrti (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Mediana celokupnega preživetja (mesece) (95-% IZ)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Razmerje ogroženosti ^b (95-% IZ) vrednost p ^a (2-stranska)	0,695 (0,552 – 0,875)	0,00185
Posodobljena analiza	N = 614	N = 307
Število smrti (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Mediana celokupnega preživetja (mesece) (95-% IZ)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Razmerje ogroženosti ^b (95-% IZ)	0,695 (0,581 – 0,832)	

IZ = interval zaupanja

^a Študija ALSYMPCA III. faze je bila zaradi učinkovitosti po vmesni analizi ustavljena. Ker je posodobljena analiza navedena samo zaradi opisa, vrednost p ni navedena.

^b razmerje ogroženosti (zdravilo Xofigo v primerjavi s placebom) < 1 je v korist zdravila Xofigo

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (posodobljena analiza)



Število bolnikov, pri katerih obstaja tveganje

	zdravljenje													
	zdravilo Xofigo						placebo							
zdravilo 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

Izsledki vmesne analize in posodobljene analize so pokazali znatno izboljšanje v vseh glavnih sekundarnih opazovanih dogodkih v skupini, ki je prejela zdravilo Xofigo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte preglednico 3). Podatki o času do povečanja vrednosti alkalne fosfataze so bili podprti s statistično značilno prednostjo, kar zadeva normalizacijo vrednosti alkalne fosfataze in odzive alkalne fosfataze v 12. tednu.

Preglednica 3: Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti iz študije ALSYMPCA III. faze (vmesna analiza)

		Incidenca [št. (%) bolnikov]		Analiza časa do dogodka (95-% IZ) [mediana št. mesecev]			vrednost p
		zdravilo Xofigo N = 541	placebo N = 268	zdravilo Xofigo N = 541	placebo N = 268	razmerje ogroženosti < 1 v korist zdravila Xofigo	
Simptomatski dogodki na kosteh (SSE)	Sestavljeni opazovani dogodek SSE ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2 – NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Sestavni del SSE						
	Zunanje obsevanje za lajšanje bolečine	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9 – NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Kompresija hrbtenjače	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Kirurški poseg	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Zlomi kosti	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Skupno povečanje vrednosti alkalne fosfataze ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Povečanje vrednosti PSA ^d		288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,862)	0,00015

IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti; PSA = za prostato specifični antigen; SSE = simptomatski dogodki na kosteh

a opredeljeno kot pojav katerega od naslednjih dogodkov: zunanje obsevanje za lajšanje bolečine ali patološki zlom ali kompresija hrbtenjače ali s tumorjem povezan ortopedski kirurški poseg

b ni mogoče oceniti zaradi nezadostnega števila dogodkov (po mediani)

c opredeljeno kot ≥ 25 % povečanje v primerjavi z izhodiščno/najmanjšo vrednostjo

d opredeljeno kot ≥ 25 % povečanje in povečanje absolutne vrednosti za ≥ 2 ng/ml v primerjavi z izhodiščno/najmanjšo vrednostjo

Analiza preživetja v podskupini

Analiza preživetja po podskupinah je pokazala dosledno korist zdravljenja z zdravilom Xofigo za preživetje, ne glede na uporabo difosfonatov na začetku zdravljenja in predhodno uporabo docetaksela.

V študiji ALSYMPCA faze III ni bilo mogoče dokazati koristi zdravljenja v smislu statistično značilnega celokupnega preživetja pri podskupinah bolnikov z manj kot 6 metastazami (razmerje ogroženosti za [²²³Ra]radij v primerjavi s placebom 0,901; 95-% IZ [0,553–1,466], $p = 0,674$) ali z izhodiščno vrednostjo celokupne alkalne fosfataze (ALP) < 220 enot/l (razmerje ogroženosti 0,823; 95-% IZ [0,633–1,068], $p = 0,142$). Zato je pri bolnikih z nizko osteoblastno aktivnostjo kostnih metastaz učinkovitost lahko zmanjšana.

Kakovost življenja

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL, *Health Related Quality of Life*), so ovrednotili v študiji ALSYMPCA III. faze s specifičnimi vprašalniki: EQ-5D (splošni vprašalnik) in FACT-P (specifični vprašalnik za raka prostate). V obeh skupinah se je kakovost življenja poslabšala. V primerjavi s placebom, se je kakovost življenja poslabševala počasneje med zdravljenjem z zdravilom Xofigo, glede na rezultate izpolnjenega vprašalnika EQ-5D (-0,040 v primerjavi z -0,109; $p = 0,001$), vprašalnika za samooceno vizualno analognega zdravstvenega stanja EQ-5D VAS (-2,661 v primerjavi z -5,860; $p = 0,018$) ter skupnega rezultata vprašalnika FACT-P (-3,880 v primerjavi z -7,651; $p = 0,006$), vendar ni dosegla objavljenih najmanjših značilnih razlik. Dokazov o kasnejšem poslabšanju HRQOL po končanem zdravljenju je malo.

Lajšanje bolečine

Izsledki študije ALSYMPCA III. faze glede časa do zunanjega obsevanja (EBRT) za lajšanje bolečine in manjše število bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xofigo, ki so poročali o bolečinah v kosteh kot o neželenem učinku, kažejo na ugoden učinek zdravila na bolečine v kosteh.

Nadaljnje zdravljenje s citotoksičnimi snovmi

V poteku 2:1 randomizirane študije ALSYMPCA je 93 (15,5 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Xofigo in 54 (17,9 %) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, prejelo citotoksično kemoterapijo v različnih obdobjih po zadnjem zdravljenju. Med obema skupinama ni bilo očitnih razlik v izvidih hematoloških laboratorijskih preiskav.

Kombinacija z abirateronom in prednizonom/prednizolonom

Klinično učinkovitost in varnost pri sočasni uvedbi zdravljenja z zdravilom Xofigo, abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom so ocenili v randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični študiji III.faze (študija ERA-223) pri 806 bolnikih, z asimptomatskim ali blago simptomatskim na kastracijo odpornim rakom prostate z metastazami v kosteh, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo. Podatki študije so bili na priporočilo neodvisnega odbora za spremljanje podatkov (Independent Data Monitoring Committee Recommendation) razkriti predčasno. V vmesnih analizah so opazili povečano incidenco zlomov kosti (28,6 % v primerjavi z 11,4 %) in zmanjšano mediano celokupnega preživetja (30,7 meseca v primerjavi s 33,3 meseca, razmerje ogroženosti 1,195, 95-% IZ [0,950–1,505], $p = 0,13$) med bolniki, ki so prejeli zdravilo Xofigo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xofigo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje vseh stanj, ki sodijo v kategorijo malignih neoplazem (razen za tumorje centralnega živčevja in maligne neoplazme krvotvornega in limfatičnega tkiva) in za zdravljenje multiplega mieloma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošni uvod

Farmakokinetični podatki, podatki o biološki porazdelitvi in dozimetriji so bili pridobljeni iz treh študij I. faze. Farmakokinetične podatke so pridobili pri 25 bolnikih z aktivnostmi v razponu od 51 do 276 kBq/kg. Farmakokinetične podatke, podatke o biološki porazdelitvi in dozimetriji so pridobili pri 6 bolnikih z aktivnostmi 110 kBq/kg, danih dvakrat v časovnem razmaku 6 tednov in pri 10 bolnikih z aktivnostmi 55, 110 ali 221 kBq/kg.

Absorpcija

Zdravilo Xofigo se uporablja v obliki intravenske injekcije in je zato biološka uporabnost 100 %.

Porazdelitev in privzem v organe

Po intravenskem injiciranju se [²²³Ra]radij hitro očisti iz krvi in se primarno vključi v kosti in metastaze v kosteh ali izloči v črevesje.

Petnajst minut po injiciranju je ostalo v krvi 20 % injicirane aktivnosti. Po 4 urah je ostalo v krvi približno 4 % injicirane aktivnosti, ki se je 24 ur po injiciranju zmanjšala na manj kot 1 %. Volumen porazdelitve je bil večji kot volumen krvi, kar kaže na porazdelitev v periferne prostore.

10 minut po injiciranju so aktivnost opazili v kosteh in v črevesju. 4 ure po injiciranju je bilo v kosteh in črevesju v povprečju 61 % oziroma 49 % radioaktivnega odmerka.

Pomembnega privzema v druge organe, kot so srce, jetra, ledvice, sečni mehur in vranica, 4 ure po injiciranju niso opazili.

Biotransformacija

[²²³Ra]radij je izotop, ki razpade in se ne presnavlja.

Izločanje

Iz telesa se izloča predvsem z blatom. Približno 5 % se izloča s sečem, za izločanje skozi jetra ali z žolčem pa ni dokazov.

Meritve po vsem telesu sedmi dan po injiciranju (po prilagoditvi razpada) kažejo, da se je v povprečju izločilo iz telesa 76 % uporabljene aktivnosti. Na hitrost izločanja [²²³Ra]radijevega klorida iz prebavil vplivajo velike razlike v hitrosti prehoda skozi črevesje v populaciji z normalno pogostnostjo iztrebljanja enkrat dnevno do enkrat tedensko.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika [²²³Ra]radijevega klorida je bila v preučevanem razponu aktivnosti (51 do 276 kBq/kg) linearna.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Xofigo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

Glavni izsledki v študijah toksičnosti po enkratnem in večkratnem odmerjanju pri podganah so bili manjše pridobivanje telesne mase, hematološke spremembe, znižane vrednosti serumske alkalne fosfataze in mikroskopske spremembe v kostnem mozgu (zmanjšanje števila krvotvornih celic, fibroza), vranici (sekundarna ekstra-medularna hematopoeza) in kosteh (zmanjšanje števila osteocitov, osteoblastov, osteoklastov, fibro-osealne lezije, prekinitve/destrukcija rastne plošče/rastne linije). Ti izsledki so bili povezani z motnjami hematopoeze zaradi sevanja in zmanjšanjem osteogeneze in so se začeli pri najmanjši aktivnosti 22 kBq na kg telesne mase (0,4-kratnik klinično priporočenega odmerka).

Pri psih so hematološke spremembe najprej opazili pri najmanjši aktivnosti 55 kBq na kg, kar je klinično priporočen odmerek. Mielotoksičnost, ki omejuje velikost odmerka, so pri psih opazili po enkratni uporabi 497 kBq [²²³Ra]radijevega klorida na kg telesne mase (9-kratnik klinično priporočene aktivnosti).

Po večkratni uporabi klinično priporočene aktivnosti 55 kBq na kg telesne mase, enkrat vsake 4 tedne v obdobju 6 mesecev, se je pri dveh psih pojavil stabilni zlom medenice. Zaradi različnih stopenj osteolize trabekularne kosti na drugih mestih v kosteh zdravljenih živali, spontanih zlomov v povezavi z osteolizo ni mogoče izključiti. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Pri psih so po enkratnem injiciranju aktivnosti 166 in 497 kBq na kg telesne mase (3-kratnik in 9-kratnik klinično priporočenega odmerka) opazili odstop mrežnice, ne pa tudi pri večkratni uporabi klinično priporočene aktivnosti 55 kBq na kg telesne mase vsake 4 tedne v obdobju 6 mesecev. Natančen mehanizem odstopa mrežnice ni znan, vendar podatki iz literature kažejo na specifičen privzem radija v odbojno plast (*tapetum lucidum*) pasjega očesa. Ker pri ljudeh ni odbojne plasti celic (*tapetum lucidum*), klinični pomen tega izsledka za ljudi ni znan. V kliničnih preskušanjih niso poročali o odstopu mrežnice.

Histoloških sprememb v organih, pomembnih za izločanje [²²³Ra]radijevega klorida, niso opazili.

Osteosarkom, znan učinek radionuklidov, ki se nalagajo v kosteh, so pri podganah opazili 7–12 mesecev po začetku zdravljenja s klinično pomembnimi odmerki. V študijah na psih niso opazili osteosarkomov. V kliničnih študijah z zdravilom Xofigo niso poročali o primerih osteosarkomov. Trenutno tveganje za razvoj

osteosarkomov pri bolnikih, izpostavljenih [²²³Ra]radiju, ni znano. V dolgotrajnih študijah toksičnosti na podganah (12 do 15 mesecev) so poleg osteosarkomov poročali tudi o prisotnosti drugih neoplastičnih sprememb (glejte poglavje 4.8).

Embriotoksičnost/toksičnost za razmnoževanje

Študij toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso izvedli. Na splošno radionuklidi vplivajo na sposobnost razmnoževanja in razvoj.

Najmanjše število nenormalnih spermatoocitov so opazili v nekaj seminiferih tubulih v modih podganjih samcev po enkratni uporabi ≥ 2270 kBq/kg telesne mase [²²³Ra]radijevega klorida (≥ 41 -kratnik klinično priporočene aktivnosti). Delovanje mod je bilo sicer normalno in epididimis je imel normalno vsebnost spermatoocitov. Pri podganjih samicah so po enkratni ali večkratni uporabi ≥ 359 kBq/kg telesne mase [²²³Ra]radijevega klorida ($\geq 6,5$ -kratnik klinično priporočene aktivnosti) opazili polipe v maternici (stroma endometrija).

Ker se [²²³Ra]radij porazdeli predvsem po kosteh, je možno tveganje za neželene učinke v moških spolnih žlezah pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate zelo majhno, vendar ga ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.6).

Genotoksičnost/kancerogenost

Študij mutagenega in kancerogenega potenciala zdravila Xofigo niso izvedli. Na splošno velja, da so radionuklidi genotoksični in kancerogeni.

Farmakologija varnosti

Pomembnih učinkov na vitalne organske sisteme, tj. na kardiovaskularni sistem (pes), dihala ali osrednji živčni sistem (podgana) po enkratni uporabi odmerka z aktivnostjo od 497 do 1100 kBq na kg telesne mase (9-kratnik [psi] oziroma do 20-kratnik [podgane] klinično priporočene aktivnosti) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev citrat
natrijev klorid
klorovodikova kislina, razredčena

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Zdravilo Xofigo shranjujte v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne snovi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna viala iz stekla tipa I, zaprta s sivim zamaškom iz bromobutilne gume, v foliji iz etilen-tetrafluoroetilena (ETFE) in z aluminijastim tesnilom, ki vsebuje 6 ml raztopine za injiciranje.

Viala je shranjena v svinčenem vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake lahko sprejmejo, uporabijo in dajejo le pooblašcene osebe v določenih kliničnih ustanovah. Sprejem, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje radiofarmakov urejajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnih uradnih organov.

Zdravilo Xofigo mora uporabnik pripraviti v skladu z varnostjo pred sevanjem in zahtevami za kakovost farmacevtskega izdelka. Potrebni so ustrezni aseptični previdnostni ukrepi.

Zaščita pred sevanjem

Sevanje gama, povezano z razpadom [²²³Ra]radija in njegovih hčerinskih izotopov, omogoča merjenje radioaktivnosti zdravila Xofigo in odkrivanje kontaminacij s standardnimi napravami.

Pri uporabi radiofarmakov obstaja zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije z razlitim sečem, blatom, bruhanjem, itd., nevarnost za druge osebe. V skladu z nacionalnimi in lokalnimi predpisi je treba vnaprej poskrbeti za zaščito pred sevanjem. Previdnost je potrebna pri rokovanju z materiali (npr. posteljnina), ki pridejo v stik s telesnimi tekočinami. Čeprav [²²³Ra]radij oddaja predvsem delce alfa, je z razpadom [²²³Ra]radija in njegovih radioaktivnih hčerinskih izotopov povezano tudi sevanje gama in beta. Izpostavljenost zunanjemu sevanju, povezana z rokovanjem z odmerki za bolnike, je znatno manjša kot pri drugih radiofarmakih za terapevtsko uporabo, saj je uporabljena radioaktivnost običajno pod 8 MBq. Vendar pa se v skladu z načelom ALARA (*»As Low As Reasonably Achievable«* - »nizko, kolikor se razumno še lahko doseže«) za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju, priporoča čim krajši čas zadrževanja v območju sevanja, čim večja razdalja od vira sevanja in uporaba ustrezne zaščite pred sevanjem.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Material, uporabljen za pripravo ali uporabo zdravila Xofigo, obravnavajte kot radioaktivni odpadek.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/873/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. november 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 21. junij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Absorbirana doza sevanja je bila izračunana na podlagi kliničnih podatkov o biološki porazdelitvi. Izračun absorbiranih doz so opravili s pomočjo programske opreme OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling), ki temelji na algoritmu Medical Internal Radiation Dose (MIRD) in se na splošno uporablja za uveljavljene radionuklide, ki oddajajo delce beta in žarke gama. Za [²²³Ra]radij, ki oddaja predvsem delce alfa, so za črevesje, rdeči kostni mozeg in kostne/osteogene celice uporabili dodatne predpostavke z namenom zagotoviti najboljši možni izračun absorbirane doze zdravila Xofigo ob upoštevanju opažene biološke porazdelitve in določenih značilnosti (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Izračunane absorbirane doze sevanja za organe

Tarčni organ	Emisija delcev alfa ¹ (Gy/MBq)	Emisija delcev beta (Gy/MBq)	Emisija žarkov gama (Gy/MBq)	Skupna doza (Gy/MBq)	Koeficient variacije (%)
Nadledvične žleze	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Možgani	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Dojke	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Stena žolčnika	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Stena spodnjega dela debelega črevesa	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Stena tankega črevesa	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Stena želodca	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Stena zgornjega dela debelega črevesa	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Stena srca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Ledvice	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Jetra	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pljuča	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ²
Mišice	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Jajčniki	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Trebušna slinavka	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Rdeč kostni mozeg	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogene celice	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Koža	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Vranica	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Moda	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Priželjc	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Ščitnica	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Stena sečnega mehurja	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Maternica	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Celo telo	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Ker privzema [²²³Ra]radija v večini preučevanih mehkih tkiv niso opazili, je bil prispevek oddajanja delcev alfa k skupni dozi sevanja za organe označen z nič.

²Podatki o absorbirani dozi sevanja za pljuča temeljijo na izračunu na podlagi modela z uporabo združenih podatkov čas – aktivnost v krvi pri vseh bolnikih.

Hematološki neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili v kliničnih študijah z zdravilom Xofigo, so manj pogosti in manj resni, kot jih je pričakovati iz izračunanih absorbiranih doz za rdeči kostni mozeg. To je morda povezano s prostorsko porazdelitvijo oddajanja delcev alfa, kar povzroči neenakomerne doze sevanja za rdeči kostni mozeg.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Pred uporabo je treba zdravilo vizualno pregledati. Zdravilo Xofigo je bistra, brezbarvna raztopina in se je ne sme uporabljati, če je obarvana, so v njej prisotni trdni delci ali je poškodovan vsebnik.

Zdravilo Xofigo je raztopina, pripravljena za uporabo, ki se je ne sme redčiti ali mešati s katerimi koli drugimi raztopinami.

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Volumen raztopine za uporabo pri določenem bolniku, se izračuna glede na:

- bolnikovo telesno maso (kg)
- velikost odmerka (55 kBq/kg telesne mase)
- koncentracijo radioaktivnosti zdravila (1100 kBq/ml) na referenčni dan. Referenčni dan je naveden na viali in nalepki svinčenega vsebnika.
- koeficient razpada (*DK – decay correction*) za popravek fizikalnega razpada [²²³Ra]radija. Preglednica koeficientov razpada je priložena k vsaki viali kot del knjižice (pred navodilom za uporabo).

Radioaktivnost v uporabljenem volumnu raztopine je treba potrditi z meritvami v pravilno umerjenem merilcu aktivnosti.

Skupni volumen raztopine za uporabo pri bolniku, se izračuna kot sledi:

$$\text{volumen raztopine za aplikacijo (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{aktivnost (55 kBq/kg telesne mase)}}{\text{koeficient razpada} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norveška

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti randomizirano, dvojno slepo multicentrično študijo faze IV v skladu z dogovorjenim protokolom in predložiti rezultate študije, da se nadalje opredeli učinkovitost in varnost, zlasti tveganje za zlome, tveganje za nastanek metastaz v notranjih organih in bezgavkah za [²²³Ra]radij pri odobrenih indikacijah.</p> <p>Protokol mora predvideti stratificirano randomizacijo bolnikov glede na ravni ALP v kosteh.</p>	Q2 2024
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti neintervencijsko študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) in predložiti rezultate študije, na osnovi podatkov iz raziskave Prostate Cancer Data Base Sweden (PCBaSe) in drugih ustreznih skandinavskih registrov raka ali drugih primernih virov podatkov, da se nadalje opredeli varnost [²²³Ra]radija za dovoljene indikacije.</p>	Q1 2020
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti študijo biorazgradljivosti faze IV in predložiti rezultate študije, da se nadalje opredeli povezava med obdegom bolezní, odmerkom in porazdelitvijo [²²³Ra]radija pri metastazah v kosteh v primerjavi z mesti okvar kosti (npr. osteoporozo) v primerjavi z normalno strukturo kosti.</p>	Q3 2020

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SVINČENI VSEBNIK****1. IME ZDRAVILA**

Xofigo 1100 kBq/ml raztopina za injiciranje
[²²³Ra]radijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 1100 kBq [²²³Ra]radijevega klorida (radium Ra 223 dichloride), kar ustreza 0,58 ng [²²³Ra]radija na referenčni dan.
Ena viala vsebuje 6 ml raztopine (6,6 MBq [²²³Ra]radijevega klorida na referenčni dan).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije, natrijev citrat, natrijev klorid, klorovodikova kislina. Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
6 ml
1100 kBq/ml ob 12. uri (CET) na referenčni dan: [DD/MM/LLLL]
6,6 MBq/vialo ob 12. uri (CET) na referenčni dan: [DD/MM/LLLL]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne snovi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

[Bayer logotip]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/873/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VIALA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xofigo 1100 kBq/ml raztopina za injiciranje
[²²³Ra]radijev klorid
Za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 mL
6,6 MBq/vialo ob 12. uri (CET) na referenčni dan: [DD/MM/LLLL]

6. DRUGI PODATKI



[Bayer logo]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xofigo 1100 kBq/ml raztopina za injiciranje [²²³Ra]radijev klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, ki bo nadzoroval postopek uporabe zdravila.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xofigo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xofigo
3. Kako se uporablja zdravilo Xofigo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xofigo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xofigo in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje učinkovino [²²³Ra]radijev klorid (radium Ra 223 dichloride).

Zdravilo Xofigo se uporablja za zdravljenje odraslih z napredovalim na kastracijo odpornim rakom prostate v stanju napredovanja po najmanj dveh zdravljenjih raka poleg zdravljenj za ohranjanje znižanih ravni moškega hormona (hormonska terapija), ali bolnikov, ki ne sprejemajo nobenega drugega zdravljenja raka. Na kastracijo odporni rak prostate je rak prostate (moška spolna žleza), ki se ne odziva na zdravljenje, ki znižuje raven moških spolnih hormonov. Zdravilo Xofigo se uporablja samo, kadar se je bolezen razširila v kosti, vendar ni znano, da bi se razširila v druge notranje organe, in povzroča simptome (npr. bolečino).

Zdravilo Xofigo vsebuje radioaktivni [²²³Ra]radij, ki posnema delovanje kalcija v kosteh. Kadar se ga injicira bolniku, preide [²²³Ra]radij v kosti, do mesta kamor se je rak razširil, in oddaja sevanje kratkega dosega (delce alfa), ki uničuje okolne tumorske celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xofigo

Zdravila Xofigo ne smete prejeti

- v kombinaciji z abirateronom in prednizonom/prednizolonom (ki se uporabljajo skupaj za zdravljenje raka prostate).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Xofigo, se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravila Xofigo se ne sme dati v kombinaciji z abirateronom in prednizonom/prednizolonom zaradi možnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrt. Poleg tega ni znan učinek zdravila Xofigo, če se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje metastatskega raka prostate. Če že jemljete katero izmed teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.
- Če načrtujete jemanje zdravila Xofigo po zdravljenju z abirateronom in prednizonom/prednizolonom, morate počakati 5 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xofigo.
- Če načrtujete vzeti drugo zdravilo za zdravljenje raka po zdravljenju z zdravilom Xofigo, morate pred začetkom zdravljenja počakati vsaj 30 dni.
- Zdravilo Xofigo ni priporočljivo, če vam rak v kosteh ne povzroča simptomov, kot je bolečina.
- Zdravilo Xofigo lahko povzroči zmanjšanje števila krvnih celic in krvnih ploščic. **Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom bo zdravnik opravil krvne preiskave.** Glede na izvide teh preiskav bo zdravnik odločil, če se lahko zdravljenje začne, nadaljuje ali pa ga je treba odložiti ali prekiniti.
- Če je pri vas **nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu zmanjšano**, npr. če ste predhodno prejeli kemoterapijo (druga zdravila, ki se uporabljajo za uničevanje rakavih celic) in/ali ste bili obsevani, je tveganje lahko večje in bo zdravnik pri vas uporabljal zdravilo Xofigo previdno.
- Če se vam je tumor obsežno razširil v kosti, je lahko tudi bolj verjetno, da se je zmanjšalo število krvnih celic in krvnih ploščic, zato bo zdravnik pri vas uporabljal zdravilo Xofigo previdno.
- Omejeni podatki ne kažejo velikih razlik v nastajanju krvnih celic pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo po zdravljenju z zdravilom Xofigo v primerjavi z bolniki, ki se niso zdravili z zdravilom Xofigo.
- Podatkov o uporabi zdravila Xofigo pri bolnikih s **Crohnovo boleznijo** (dolgotrajna vnetna črevesna bolezen) in z **ulceroznim kolitisom** (dolgotrajno vnetje debelega črevesa) ni. Ker se zdravilo Xofigo izloča z blatom, lahko poslabša akutno vnetje črevesja. Če imate te bolezni, bo zdravnik skrbno premislil, ali se smete zdraviti z zdravilom Xofigo.
- Če imate nezdravljeno **kompresijo hrbtenjače** ali bo do nje zelo verjetno prišlo (pritisk tumorja ali druge lezije na hrbtenjačo), bo zdravnik najprej zdravil to bolezen s standardnim zdravljenjem, preden bo začel ali nadaljeval zdravljenje z zdravilom Xofigo.
- Obvestite svojega zdravnika, če imate **osteoporozo** ali znano povečano tveganje za zlome kosti (npr. **nedavni zlom kosti, krhkost**), jemljete ali ste jemali **steroidne** (npr. prednizon/prednizolon). Morda pri vas obstaja večje tveganje za zlome kosti. Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo za preprečevanje zlomov kosti.
- Če se vam pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Xofigo pojavi kakršna koli **nova ali nenavadna bolečina ali otekline v predelu kosti**, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate **zlom kosti**, bo zdravnik najprej stabiliziral zlomljeno kost, preden bo začel ali nadaljeval zdravljenje z zdravilom Xofigo.
- Če jemljete ali ste jemali difosfonate ali ste pred zdravljenjem z zdravilom Xofigo prejeli kemoterapijo, obvestite zdravnika. Tveganja za **osteonekrozo čeljusti** (mrtvo tkivo v čeljustnici, predvsem pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati) ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4).
- Zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju lahko poveča tveganje za razvoj raka (predvsem kostnega raka in levkemije) in prirojenih okvar. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike spremljali do tri leta, niso poročali o rakavih boleznih, ki bi ga povzročilo zdravilo Xofigo.

Zdravnik vam bo preveril stanje kosti, preden se bo odločil, ali lahko prejmete zdravilo Xofigo. Med zdravljenjem in 2 leti po začetku zdravljenja z zdravilom Xofigo, bo zdravnik stalno spremljal stanje kosti.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Xofigo

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Zdravila Xofigo se ne sme dajati v kombinaciji z abirateronom in prednizonom/prednizolonom zaradi morebitnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrt. Poleg tega obstajajo negotovosti o učinkih zdravila Xofigo v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje metastatskega raka prostate. Obvestite svojega zdravnika, če že jemljete katero od teh zdravil.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste jemali difosfonate ali druga zdravila za zaščito kosti ali steroide (npr. prednizon/prednizolon) pred zdravljenjem z zdravilom Xofigo. Morda pri vas obstaja večje tveganje za zlome kosti.

Če jemljete kalcij, fosfate in/ali vitamin D, bo zdravnik skrbno preučil, ali morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xofigo začasno prekiniti jemanje teh snovi.

Na voljo ni podatkov o **uporabi zdravila Xofigo sočasno s kemoterapijo** (drugimi zdravili, ki se uporabljajo za uničevanje rakavih celic). Sočasna uporaba zdravila Xofigo in kemoterapije lahko dodatno zmanjša število krvnih celic in krvnih ploščic.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Xofigo se ne uporablja pri ženskah in se ga ne sme dajati nosečnicam, ženskam, ki menijo, da bi lahko bile noseče ali ženskam, ki dojijo.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Če imate spolne odnose z žensko, ki bi lahko zanosila, se priporoča uporaba učinkovite metode za preprečevanje nosečnosti med in še 6 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Xofigo.

Plodnost

Zdravilo Xofigo ima lahko škodljiv vpliv na vašo plodnost. Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko to vpliva na vas, še zlasti, če v prihodnosti načrtujete imeti otroke. Pred začetkom zdravljenja se boste morda želeli posvetovati tudi o možnostih shranjevanja sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Xofigo vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Xofigo vsebuje natrij

Odvisno od injiciranega volumna lahko to zdravilo vsebuje do 54 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek, kar je enako 2,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe.

3. Kako se uporablja zdravilo Xofigo

Uporabo zdravila Xofigo podobnih zdravil, ravnanje z njimi in njihovo odstranjevanje določajo strogi zakoni. Uporablja se lahko samo v posebnih nadzorovanih prostorih. S tem zdravilom smejo rokovati in ga uporabljati samo osebe, ki so poučene in usposobljene za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo ustrezno poskrbele za varno uporabo tega zdravila in vas obveščale o postopkih.

Odmerek, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik, ki vas bo med postopkom nadzoroval, bo izračunal količino zdravila Xofigo, ki jo boste prejeli.

Priporočeni odmerek je 55 kBq (Becquerel, enota za radioaktivnost) zdravila Xofigo na kilogram telesne mase.

Odmerka ni treba prilagajati, če ste stari 65 let ali več, ali če vam ledvice in jetra slabo delujejo.

Uporaba zdravila Xofigo in potek postopka

Zdravilo Xofigo bo injicirano počasi z injekcijsko iglo v eno od vaših ven (intravensko). Zdravstveni delavec bo pred in po injiciranju izpral intravenski dostop ali kanilo s fiziološko raztopino.

Trajanje zdravljenja

- Zdravilo Xofigo se uporablja enkrat na vsake 4 tedne; skupno 6 injekcij.
- Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z več kot 6 injekcijami zdravila Xofigo ni na voljo.

Po uporabi zdravila Xofigo

- Previdnost je potrebna pri rokovanju z materiali (npr. posteljnina), ki pridejo v stik s telesnimi tekočinami (npr. razlit seč, blato, bruhanje itd.). Zdravilo Xofigo se izloča predvsem z blatom. Zdravnik vas bo obvestil, če bodo potrebni posebni previdnostni ukrepi po prejemu tega zdravila. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Xofigo, kot bi smeli

Prekomerno odmerjanje je malo verjetno.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja bo zdravnik začel z ustreznim podpornim zdravljenjem in preveril morebitne spremembe števila krvnih celic in ali imate prebavne težave (npr. driska, navzea [občutek siljenja na bruhanje], bruhanje).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Xofigo, se prosimo posvetujte z zdravnikom, ki nadzoruje postopek uporabe.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj resna neželena učinka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo, sta bila

- **zmanjšanje števila krvnih ploščic** (trombocitopenija),
- **zmanjšanje števila nevtrofilcev, določene vrste belih krvnih celic** (nevtropenija, ki lahko poveča tveganje za okužbe).

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite naslednje simptome, saj so lahko znaki trombocitopenije ali nevtropenije (glejte zgoraj):

- kakršna koli **neobičajna modrica**,
- močnejša **krvavitev** po poškodbi kot običajno,
- **zvišana telesna temperatura**,
- ali če menite, da imate pogostejše **okužbe**.

Pred začetkom zdravljenja in pred vsako injekcijo bo zdravnik pri vas opravil krvne preiskave in preveril število krvnih celic in krvnih ploščic (glejte tudi poglavje 2).

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo (zelo pogosti [pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov]), so:

- **driska, navzea (siljenje na bruhanje), bruhanje in trombocitopenija (zmanjšanje števila krvnih ploščic), zlom kosti**.

Tveganje za dehidracijo: obvestite zdravnika, če imate katerega koli izmed naslednjih simptomov: omotica, povečan občutek žeje, zmanjšana količina izločenega seča, ali suha koža, ker so to vse lahko simptomi dehidracije. Pomembno je, da v izogib dehidraciji pijete veliko tekočine.

Drugi možni neželeni učinki so naštetih spodaj po pogostnosti:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija)
- zmanjšanje števila nevtrofilcev, določene vrste belih krvnih celic (nevtropenija, ki lahko poveča tveganje za okužbe)
- zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)
- reakcije na mestu injiciranja (npr. rdečina kože (eritem), bolečina in oteklina)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila limfocitov, določene vrste belih krvnih celic (limfopenija)
- oslABLJENE kosti (osteoporoza)

Zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju lahko poveča tveganje za razvoj raka (predvsem kostnega raka in levkemije) in dednih nenormalnosti. Iz kliničnih preskušanj, v katerih so bolnike spremljali do tri leta, niso poročali o primerih raka, ki bi ga povzročilo zdravilo Xofigo.

Če imate simptome, kot so bolečina, otekanje ali odrevenelost čeljusti, »občutek težke čeljusti« ali majavost zob, se posvetujte z zdravnikom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo, so se pojavili primeri *osteonekroze čeljusti* (mrtvo tkivo čeljustnice, ki se pojavlja predvsem pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati). Vse te primere so opazili le pri bolnikih, ki so jemali difosfonate pred ali med zdravljenjem z zdravilom Xofigo in kemoterapijo pred zdravljenjem z zdravilom Xofigo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xofigo

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila so odgovorni strokovnjaki v ustrezni ustanovi. Shranjevanje radiofarmakov bo v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne snovi.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom specialistom:

Zdravilo Xofigo ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in svinčenem vsebniku.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravilo Xofigo se ne sme uporabljati, če je obarvano, so v njem prisotni trdni delci ali je vsebnik poškodovan.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xofigo

- **Učinkovina** je [²²³Ra]radijev klorid (radium Ra 223 dichloride).

1 ml raztopine vsebuje 1100 kBq [²²³Ra]radijevega klorida, kar ustreza 0,58 ng [²²³Ra]radija na referenčni dan.

Ena viala vsebuje 6 ml raztopine (6600 kBq [²²³Ra]radijevega klorida na referenčni dan).

- **Druge sestavine zdravila** so: voda za injekcije, natrijev citrat, natrijev klorid in klorovodikova kislina (glejte zadnji odstavek poglavja 2 za več informacij glede natrija).

Izgled zdravila Xofigo in vsebina pakiranja

Zdravilo Xofigo je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje. Zdravilo je na voljo v brezbarvnih steklenih vialah, zaprtih s sivim gumijastim zamaškomin z aluminijastim tesnilom. Viala vsebuje 6 ml raztopine. Viala je shranjena v svinčenem vsebniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Izdelovalec

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norveška

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xofigo je v celoti podan kot ločen dokument na koncu priloženega navodila za uporabo zdravila, in sicer z namenom, da zdravstvene delavce obvesti o drugih znanstvenih in uporabnih informacijah, povezanih z uporabo tega radiofarmaka.