

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xofigo 1100 kBq/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

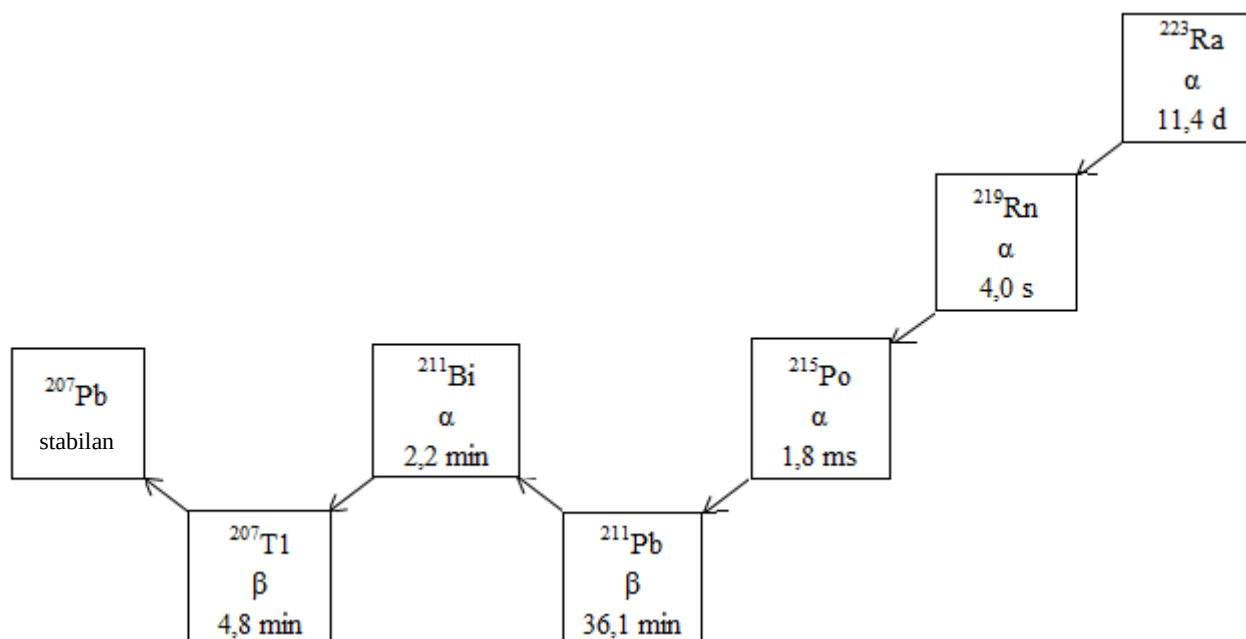
Jedan ml otopine sadrži 1100 kBq radijevog [^{223}Ra] diklorida (radijev-223 diklorid), što odgovara 0,58 ng radija-223 na referentni datum. Radij se u otopini nalazi u obliku slobodnog iona.

Jedna bočica sadrži 6 ml otopine (6,6 MBq radijevog-223 diklorida na referentni datum).

Radij-223 je emiter alfa čestica uz poluvrijeme raspada od 11,4 dana. Specifična aktivnost radija-223 je 1,9 MBq/ng.

Raspad radija-223 do olova-207 odvija se u šest stadija preko kćeri kratkog vijeka i praćen je brojnim alfa, beta i gama emisijama s različitim energijama i vjerojatnostima emisije. Udio energije u obliku alfa-čestica emitiranih iz radija-223 i njegovih kćeri je 95,3% (raspon energija od 5,0 do 7,5 MeV). Udio emitiran kao beta-čestice je 3,6% (prosječne energije su 0,445 MeV i 0,492 MeV), a udio emitiran kao gama-zračenje je 1,1% (raspon energija od 0,01 do 1,27 MeV).

Slika 1: Lanac raspada radija-223 s fizičkim poluvremenima i načinom raspada:



Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 0,194 mmol (što odgovara 4,5 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna izotonična otopina s pH između 6,0 i 8,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xofigo u monoterapiji ili u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC,), simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza, koji je u progresiji nakon najmanje dvije prethodne linije sistemske terapije za mCRPC (osim analoga LHRH) ili nije pogodan za liječenje bilo kojom dostupnom sistemskom terapijom za mCRPC (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Xofigo smiju primjenjivati samo osobe ovlaštene za rukovanje radiofarmaceuticima u za tu svrhu namijenjenom kliničkom okruženju (vidjeti dio 6.6) i nakon procjene bolesnika od strane kvalificiranog liječnika.

Doziranje

Režim doziranja lijeka Xofigo je aktivnost od 55 kBq po kg tjelesne težine, a daje se u 6 injekcija u vremenskim razmacima od 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost više od 6 injekcija lijeka Xofigo nisu ispitane.

Za detalje o izračunavanju volumena za primjenu vidjeti dio 12.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U cjelini gledano, nisu opažene razlike u sigurnosti i djelotvornosti primjene između starijih (u dobi od ≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (u dobi < 65 godina) u ispitivanju faze III.

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xofigo nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Budući da se radij-223 ne metabolizira u jetri i ne eliminira putem žuči, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku radijevog-223 diklorida.

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom ispitivanju faze III, nisu opažene važne razlike u sigurnosti i djelotvornosti između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CLCR]: 50 do 80 ml/min) i onih s normalnom funkcijom bubrega. Za bolesnike s umjerenim (CLCR: 30 do 50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega dostupni su ograničeni podaci. Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim (CLCR < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bolesti bubrega.

Međutim, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku radijevog-223 diklorida budući da je izlučivanje u urin minimalno i da je glavni put eliminacije putem stolice.

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Xofigo u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji raka prostate.

Način primjene

Xofigo je za intravensku primjenu. Mora se primjenjivati sporom injekcijom (općenito u trajanju do 1 minute).

Linija ili kanila za intravenski pristup mora se isprati izotoničnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju prije i nakon injekcije lijeka Xofigo.

Za dodatne upute o primjeni lijeka vidjeti dijelove 6.6 i 12.

4.3 Kontraindikacije

Xofigo je kontraindiciran u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinacija s abirateronom i prednizonom/prednizolonom ili sa sistemskom terapijom za rak osim analoga LHRH

Interim analiza iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s asimptomatskim ili blago simptomatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju i s progresivnom bolešću s metastazama na kostima, koji prethodno nisu bili liječeni kemoterapijom, pokazala je povećan rizik prijeloma i trend porasta smrtnosti kod bolesnika koji su primali Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom (vidjeti dio 5.1). Stoga je Xofigo kontraindiciran u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xofigo u kombinaciji s terapijama protiv raka osim analoga LHRH nisu ustanovljene; moguć je povećan rizik od smrti i prijeloma. Zbog toga se kombinacija radija-223 s drugim sistemskim terapijama protiv raka osim analoga LHRH ne preporučuje.

Ograničeni su podaci o sigurnosnom razdoblju nakon kojeg se Xofigo može primijeniti poslije liječenja abirateronacetatom u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom, i obrnuto. Temeljeno na poluvijeku eliminacije lijeka Xofigo i abiraterona, preporučuje se da se liječenje lijekom Xofigo ne započinje najmanje 5 dana nakon posljednje primjene abirateronacetata u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom. Sljedeće sistemsko liječenje protiv raka ne bi trebalo započinjati najmanje 30 dana nakon posljednje primjene lijeka Xofigo.

Liječenje bolesnika s asimptomatskim ili blago simptomatskim koštanim metastazama

U kliničkom ispitivanju u kojem je Xofigo dodan abirateronacetatu i prednizonu/prednizolonu u bolesnika s asimptomatskim ili blago simptomatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju uočen je povećan rizik od smrti i prijeloma.

Korist od liječenja lijekom Xofigo u odraslih s rakom prostate rezistentnim na kastraciju i samo asimptomatskim koštanim metastazama nije ustanovljena. Stoga se primjena lijeka Xofigo za liječenje odraslih s rakom prostate rezistentnim na kastraciju i samo asimptomatskim koštanim metastazama ne preporučuje. U odraslih s rakom prostate rezistentnim na kastraciju i blago simptomatskim koštanim metastazama treba napraviti pažljivu procjenu kako bi se osiguralo da korist liječenja nadilazi moguće rizike, s obzirom da je za korist liječenja vjerojatno potrebna velika osteoblastička aktivnost (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s malim brojem osteoblastičnih koštanih metastaza

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici s manje od 6 koštanih metastaza imali povećan rizik prijeloma i nisu imali statistički značajnu korist za preživljenje. Unaprijed određena analiza podskupina također je pokazala da se ukupno preživljenje u bolesnika s ukupnim ALP-om < 220 U/l nije značajno poboljšalo. Stoga se u bolesnika s malim brojem osteoblastičnih koštanih metastaza radij-223 ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Supresija koštane srži

U bolesnika liječenih lijekom Xofigo prijavljena je supresija koštane srži, prvenstveno trombocitopenija, neutropenija, leukopenija i pancitopenija (vidjeti dio 4.8).

Stoga se na početku i prije primjene svake doze lijeka Xofigo mora napraviti hematološka procjena bolesnika. Prije prve primjene, apsolutni broj neutrofila (ABN) treba biti $\geq 1,5 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ i hemoglobin $\geq 10,0$ g/dl. Prije sljedećih primjena, ABN treba biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. U slučaju da se ove vrijednosti ne oporave unutar 6 tjedana nakon zadnje primjene lijeka Xofigo usprkos primanju standardne skrbi, daljnje liječenje lijekom Xofigo smije se nastaviti samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Bolesnike s dokazano kompromitiranom rezervom koštane srži, npr. nakon prethodne citotoksične kemoterapije i/ili liječenja zračenjem (EBRT) ili bolesnike s rakom prostate s uznapredovalom difuznom infiltracijom kostiju (EOD4; „superscan“) potrebno je liječiti s oprezom. Povećana incidencija hematoloških nuspojava kao što su neutropenija i trombocitopenija primijećena je u tih bolesnika u ispitivanjufaze III (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost i sigurnost primjene citotoksične kemoterapije nakon primjene lijeka Xofigo nisu ustanovljene. Ograničeni dostupni podaci upućuju na to da su bolesnici koji su primali kemoterapiju nakon lijeka Xofigo imali sličan hematološki profil u usporedbi s bolesnicima koji su primali kemoterapiju nakon placeba (vidjeti također dio 5.1).

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xofigo u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom nisu ispitane. Zračenje može dovesti do pogoršanja akutne upalne bolesti crijeva, s obzirom da se Xofigo izlučuje stolicom. Xofigo se smije primjenjivati u bolesnika s akutnom upalnom bolesti crijeva samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Kompresija kralježnične moždine

U bolesnika s neliječenom prijetećom ili ustanovljenom kompresijom kralježnične moždine potrebno je završiti liječenje standardnom skrbi, prema kliničkoj indikaciji, prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo.

Prijelomi kosti

Xofigo povećava rizik prijeloma kostiju. U kliničkom je ispitivanju dodavanje lijeka Xofigo abirateronacetatu i prednizonu/prednizolonu u skupini koja je primala Xofigo povećalo incidenciju prijeloma otprilike trostruko (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Povećan rizik od prijeloma zabilježen je osobito u bolesnika s osteoporozom u anamnezi i u bolesnika s manje od 6 koštanih metastaza. Vjeruje se da se Xofigo nakuplja na mjestima intenzivne koštane pregradnje kao što su mjesta degenerativne bolesti kostiju (osteoporoze) ili nedavnih (mikro)fraktura te tako povećava rizik od prijeloma. Ostali čimbenici, kao što je istodobna primjena steroida, mogu još više povećati rizik od prijeloma.

Prije uvođenja radija-223 potrebno je pažljivo procijeniti koštani status (npr. scintigrafijom, mjerenjem mineralne gustoće kostiju) i početni rizik prijeloma u bolesnika (npr. prisutnost osteoporoze, manje od 6 koštanih metastaza, liječenje koje povećava rizik prijeloma, nizak indeks tjelesne mase) te ih pažljivo pratiti najmanje 24 mjeseca. Treba razmotriti uvođenje preventivnih mjera kao što je primjena bisfosfonata ili

denosumaba prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s visokim početnim rizikom prijeloma potrebno je napraviti pažljivu procjenu kako bi se osiguralo da korist liječenja nadilazi moguće rizike. U bolesnika s prijelomima kosti potrebno je napraviti ortopedsku stabilizaciju prijeloma prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika liječenih bisfosfonatima i lijekom Xofigo ne može se isključiti povećan rizik za razvoj osteonekroze čeljusti. U ispitivanju faze III, u 0,67 % bolesnika (4/600) u skupini liječenih lijekom Xofigo prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u usporedbi s 0,33 % bolesnika (1/301) u skupini na placebo. Ipak, svi bolesnici s osteonekrozom čeljusti bili su također prethodno ili istodobno izloženi bisfosfonatima (npr. zoledronatna kiselina) ili prethodnoj kemoterapiji (npr. docetaksel).

Sekundarne zloćudne novotvorine

Xofigo doprinosi ukupnoj dugoročnoj bolesnikovoj izloženosti zračenju. Stoga, dugoročna kumulativna izloženost zračenju može biti povezana s povišenim rizikom za razvoj raka i nasljednih oštećenja. Posebice, rizik za osteosarkom, mijelodisplastični sindrom i leukemije može biti povećan. U kliničkim ispitivanjima u praćenju do tri godine, nisu zabilježeni slučajevi raka induciranog lijekom Xofigo.

Gastrointestinalna toksičnost

Xofigo povećava incidenciju proljeva, mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.8), što može dovesti do dehidracije. Potrebno je pažljivo nadzirati peroralni unos tekućine i stanje hidracije bolesnika. Bolesnike je potrebno upozoriti da zatraže medicinski savjet ako im se javi teški ili dugotrajni proljev, mučnina, povraćanje.

Bolesnike sa znakovima ili simptomima dehidracije ili hipovolemije treba bez odgode zbrinuti.

Kontracepcija u muškaraca

Zbog mogućih učinaka na spermatogenezu povezanih sa zračenjem, muškarce se mora savjetovati da koriste učinkovite metode kontracepcije tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja lijekom Xofigo (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovisno o primijenjenom volumenu, ovaj lijek sadržava do 54 mg (2,35 mmol) natrija po dozi, što odgovara 2,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija.

S obzirom da se interakcije s kalcijem i fosfatima ne mogu isključiti, mora se razmotriti prestanak uzimanja nadomjestaka ovih tvari i/ili vitamina D nekoliko dana prije početka primjene lijeka Xofigo.

Istodobna primjena kemoterapije s lijekom Xofigo može imati aditivne učinke na supresiju koštane srži (vidjeti dio 4.4). Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene kemoterapije s lijekom Xofigo nisu ustanovljene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca

Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka Xofigo na reprodukciju u životinja.

Zbog mogućih učinaka na spermatogenezu povezanih sa zračenjem, muškarce se mora savjetovati da koriste učinkovite metode kontracepcije tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja lijekom Xofigo.

Trudnoća i dojenje

Xofigo nije indiciran u žena. Xofigo se ne smije primjenjivati u trudnica, žena koje bi mogle biti trudne ili doje.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Xofigo na plodnost u ljudi.

Na temelju ispitivanja na životinjama, postoji mogući rizik da zračenje od lijeka Xofigo ima toksične učinke na muške spolne žlijezde i spermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Muški bolesnici trebaju potražiti savjet o pohrani sperme prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xofigo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil lijeka Xofigo temelji se na podacima od 600 bolesnika liječenih lijekom Xofigo u ispitivanju faze III.

Najčešće opažene nuspojave ($\geq 10\%$) u bolesnika koji su primali Xofigo bile su proljev, mučnina, povraćanje, trombocitopenija i prijelom kosti.

Najozbiljnije nuspojave bile su trombocitopenija i neutropenija (vidjeti dio 4.4 i 'Opis odabranih nuspojava' niže).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene uz Xofigo prikazane su u tablici niže (vidjeti Tablicu 1). Klasificirane su prema klasifikaciji organskih sustava. Za opis određene reakcije i njezinih sinonima te s njom povezanih stanja odabran je najprikladniji MedDRA-izraz.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja klasificirane su prema učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Xofigo

Klasa organskog sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	neutropenija pancitopenija leukopenija	limfopenija
Poremećaji probavnog sustava	proljev povraćanje mučnina		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	prijelom kosti		osteoporoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcije na mjestu injekcije	

Opis odabranih nuspojava

Prijelomi kostiju

Xofigo povećava rizik prijeloma kostiju (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena bisfosfonata ili denosumaba smanjila je incidenciju prijeloma kostiju u bolesnika liječenih radijem-223 u monoterapiji. Prijelomi su se javljali do 24 mjeseca nakon prve doze radija-223.

Trombocitopenija i neutropenija

Trombocitopenija (svi stupnjevi) je nastala u 11,5% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i 5,6% bolesnika koji su primali placebo. Trombocitopenija stupnja 3 i 4 bila je opažena u 6,3% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i u 2% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Ukupno gledano, učestalost trombocitopenije stupnja 3 i 4 je bila niža u bolesnika koji prethodno nisu primali docetaksel (2,8% u bolesnika liječenih lijekom Xofigo naspram 0,8% u bolesnika koji su primali placebo) u usporedbi s bolesnicima koji su prethodno primali docetaksel (8,9% u bolesnika liječenih lijekom Xofigo naspram 2,9% u bolesnika koji su primali placebo). U EOD4 („superscan“) bolesnika, prijavljena je trombocitopenija (svi stupnjevi) u 19,6% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i u 6,7% bolesnika koji su primali placebo. Trombocitopenija stupnja 3 i 4 uočena je u 5,9% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i u 6,7% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija (svi stupnjevi) je prijavljena u 5% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i u 1% bolesnika koji su primali placebo. Neutropenija stupnja 3 i 4 bila je opažena u 2,2% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Ukupno gledano, učestalost neutropenije stupnja 3 i 4 je bila niža u bolesnika koji prethodno nisu primali docetaksel (0,8% u bolesnika liječenih lijekom Xofigo naspram 0,8% u bolesnika koji su primali placebo) u usporedbi s bolesnicima koji su prethodno primali docetaksel (3,2% u bolesnika liječenih lijekom Xofigo naspram 0,6% u bolesnika koji su primali placebo).

U ispitivanju faze I, vrijednosti broja neutrofila i trombocita bile su najniže 2 do 3 tjedna nakon intravenske primjene jedne doze lijeka Xofigo.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije stupnja 1 i 2, kao što su eritem, bol i otok, bile su zabilježene u 1,2% bolesnika liječenih lijekom Xofigo i u 0% bolesnika koji su primali placebo.

Sekundarne zloćudne novotvorine

Xofigo pridonosi ukupnoj dugotrajnoj kumulativnoj izloženosti bolesnika zračenju. Dugotrajna kumulativna izloženost zračenju može biti povezana s povećanim rizikom za razvoj raka i nasljednih oštećenja. Osobito može biti povećan rizik za razvoj osteosarkoma, mijelodisplastičnog sindroma i leukemija.

U kliničkim ispitivanjima tijekom praćenja u trajanju do tri godine nije zabilježen nijedan slučaj raka izazvanog lijekom Xofigo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj nehotičnog predoziranja lijekom Xofigo tijekom kliničkih ispitivanja.

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju nehotičnog predoziranja potrebno je primijeniti opće potporne mjere, uključujući praćenje zbog moguće hematološke i gastrointestinalne toksičnosti.

Jednokratne doze lijeka Xofigo koje sadrže aktivnost do 276 kBq po kg tjelesne težine bile su procjenjivane u kliničkom ispitivanju faze I i nisu bile opažene toksičnosti koje ograničavaju dozu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: terapijski radiofarmaceutici, ostali terapijski radiofarmaceutici, razni terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10XX03.

Mehanizam djelovanja

Xofigo je terapijski radiofarmaceutik koji emitira alfa čestice.

Njegov djelatni dio je izotop radij-223 (u obliku radijevog-223 diklorida) koji oponaša kalcij i selektivno cilja kosti, točnije područja koštanih metastaza, tako što stvara komplekse s koštanim mineralom hidroksiapatitom. Visok linearni prijenos energije alfa-emitera (80 keV/ μ m) dovodi do velike učestalosti prekida dvostruke uzvojnice DNA u okolnim tumorskim stanicama, s posljedičnim jakim citotoksičnim učinkom. Dodatni učinci na tumorski mikrookoliš uključujući osteoblaste i osteoklaste također doprinose *in vivo* djelotvornosti. Domet alfa-čestica iz radija-223 manji je od 100 μ m (manje od promjera 10 stanica) što smanjuje oštećenje okolnog normalnog tkiva.

Farmakodinamički učinci

U usporedbi s placebom, postojala je značajna razlika u korist lijeka Xofigo za svih pet serumskih bioloških biljega pregradnje kosti ispitivanih u randomiziranom ispitivanju faze II (biljezi stvaranja kosti: koštana alkalna fosfataza [ALP], ukupna ALP i prokolagen I N propeptid [PINP], biljezi resorpcije kosti: C-terminalni poprečnovvezujući telopeptid kolagena tipa I / serumski C-terminalni poprečnovvezujući telopeptid kolagena tipa I [S-CTX-I] i poprečnovvezujući C-telopeptid kolagena tipa I [ICTP]).

Elektrofiziologija srca / produljenje QT intervala

Nisu opaženi značajni učinci na produljenje QTc intervala nakon intravenske injekcije lijeka Xofigo u usporedbi s placebom u podskupini s 29 bolesnika u ispitivanju faze III (ALSYMPCA).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička sigurnost i djelotvornost lijeka Xofigo procijenjene su u dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze III višestrukih doza (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) u bolesnika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju sa simptomatskim koštanim metastazama. Bolesnici s metastazama u visceralnim organima i malignom limfadenopatijom koja prelazi 3 cm bili su isključeni.

Primarni ishod djelotvornosti bilo je ukupno preživljenje. Glavni sekundarni ishodi uključivali su vrijeme do simptomatskih događaja povezanih s kostima, vrijeme do progresije ukupne alkalne fosfataze (ALP), vrijeme do progresije prostata specifičnog antigena (PSA), odgovor ukupnog ALP i normalizaciju ukupnog ALP.

Na zaključni datum unaprijed planirane privremene analize (potvrдна analiza), ukupno je 809 bolesnika randomiziranih u omjeru 2:1 primalo Xofigo 55 kBq/kg intravenski svaka 4 tjedna tijekom 6 ciklusa (N=541) uz najbolju standardnu skrb ili odgovarajući placebo uz najbolju standardnu skrb (N=268). Najbolja standardna skrb uključivala je npr., lokalnu radioterapiju vanjskim zračenjem, bisfosfonate, kortikosteroide, antiandrogene, estrogene, estramustin ili ketokonazol.

Ažurirana opisna analiza sigurnosti i ukupnog preživljenja provedena je na 921 randomiziranom bolesniku prije prelaska u drugu skupinu (tj. bolesnicima u skupini koja je primala placebo bilo je ponuđeno da prime liječenje lijekom Xofigo).

Skupina koja je primala Xofigo i skupina koja je primala placebo bile su slične po demografskim i značajkama osnovne bolesti (populacija iz privremene analize) koje su niže prikazane za Xofigo:

- srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 70 godina (raspon od 49 do 90 godina).
- 87% uključenih bolesnika imalo je opće stanje prema ECOG-u 0-1.

- 41% primalo je bisfosfonate.
- 42% bolesnika nije prethodno primalo docetaksel, jer ih se je smatralo nepodobnima ili su odbili primati docetaksel.
- 46% bolesnika nije osjećalo bol ili je osjećalo bol jačine 1 prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (asimptomatski ili blago simptomatski), a 54% je osjećalo bol jačine 2-3 prema ljestvici SZO-a.
- 16% bolesnika imalo je <6 koštanih metastaza, 44% bolesnika imalo je između 6 i 20 koštanih metastaza, 40% bolesnika imalo je više od 20 koštanih metastaza ili “superscan”.

Tijekom razdoblja liječenja, 83% bolesnika primalo je agoniste hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH), a 21% bolesnika istovremeno je primalo antiandrogene.

Rezultati kako privremene, tako i ažurirane analize otkrili su da je ukupno preživljenje bilo značajno dulje u bolesnika liječenih lijekom Xofigo uz najbolju standardnu skrb u usporedbi s bolesnicima liječenima placebom uz najbolju standardnu skrb (vidjeti tablicu 2 i sliku 2). Viša stopa smrti od uzroka koji nisu vezani uz rak prostate uočena je u grupi na placebo (26/541, 4,8% u grupi na lijeku Xofigo u usporedbi s 23/268, 8,6% u grupi na placebo).

Tablica 2: Rezultati preživljenja u ispitivanju faze III ALSYMPCA

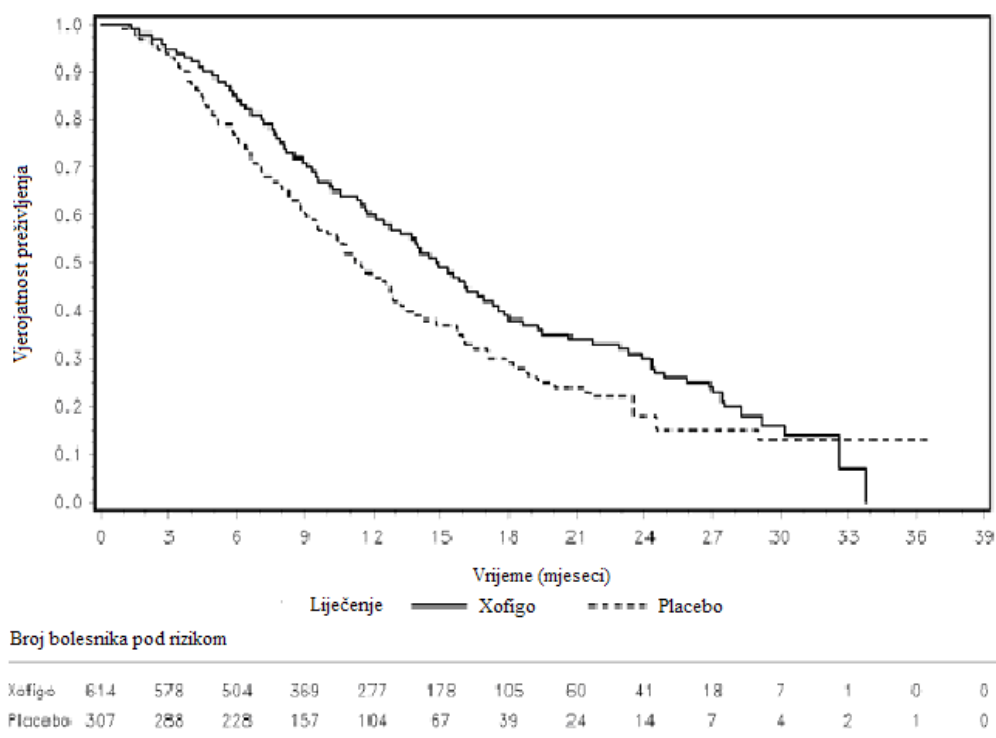
	Xofigo	Placebo
Privremena analiza	N = 541	N = 268
Broj (%) smrtnih ishoda	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-vrijednost ^a (2-strana)	0,00185	
Ažurirana analiza	N = 614	N = 307
Broj (%) smrtnih ishoda	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = interval pouzdanosti

^a Ispitivanje faze 3 ALSYMPCA bilo je zaustavljeno zbog djelotvornosti nakon privremene analize. Budući da je ažurirana analiza prikazana samo u opisne svrhe, nije ponuđena p-vrijednost.

^b Omjer hazarda (Xofigo nad placebo) < 1 u korist lijeka Xofigo.

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (ažurirana analiza)



Rezultati privremene i ažurirane analize pokazali su također značajno poboljšanje i u svim glavnim sekundarnim ishodima u skupini liječenoj lijekom Xofigo u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (vidjeti Tablicu 3). Podaci koji pokazuju vrijeme do događaja s obzirom na progresiju ALP bili su poduprijeti statistički značajnom prednošću s obzirom na normalizaciju ALP i odgovore ALP u 12. tjednu.

Tablica 3: Sekundarni ishodi djelotvornosti u ispitivanju faze III ALSYMPCA (privremena analiza)

		Incidencija [br. (%) bolesnika]		Analiza vremena do događaja (95% CI)			p-vrijednost
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Omjer hazarda < 1 u korist lijeka Xofigo	
Simptomatski događaj povezan s kostima (SSE)	SSE-kompozitni ishod^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
	Radioterapija vanjskim snopom za smanjenje bola	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 kralježnične moždine	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Kirurška intervencija	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Prijelomi kosti	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Ukupna progresija ALP^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progresija PSA^d		288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

ALP = alkalna fosfataza; CI = interval pouzdanosti; NE = ne može se procijeniti; PSA = prostata specifičan antigen;

SSE = simptomatski događaj povezan s kostima

a Definirano kao pojava bilo čega od sljedećeg: radioterapija vanjskim snopom za smanjenje boli ili patološki prijelom ili kompresija kralježnične moždine ili ortopedsko-kirurška intervencija zbog tumora.

b Ne može se procijeniti zahvaljujući nedovoljnom broju događaja nakon medijana.

c Definirano kao povišenje $\geq 25\%$ u usporedbi s početnom/najnižom vrijednošću.

d Definirano kao povišenje $\geq 25\%$ i povišenje apsolutne vrijednosti za ≥ 2 ng/ml u usporedbi s početnom/najnižom vrijednošću.

Analiza preživljenja po podskupinama

Analiza preživljenja po podskupinama pokazala je dosljednu korist liječenja lijekom Xofigo za preživljenje, neovisno o primjeni bisfosfonata na početku liječenja i prethodnoj primjeni docetaksela.

U ispitivanju faze III, ALSYMPCA, nije pokazana statistički značajna korist liječenja za ukupno preživljenje u podskupinama bolesnika s manje od 6 metastaza (HR za radij-223 prema placebo 0,901; 95% CI [0,553 – 1,466]; $p=0,674$) ili s početnom ukupnom alkalnom fosfatazom (ALP) < 220 U/l (HR 0,823; 95% CI [0,633 – 1,068]; $p=0,142$). Zbog toga djelotvornost može biti smanjena u bolesnika s niskom razinom osteoblastičke aktivnosti koštanih metastaza.

Kvaliteta života

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQOL, eng. Health Related Quality of Life) bila je procijenjena u ispitivanju faze III ALSYMPCA pomoću posebnih upitnika: EQ-5D (generički instrument) i FACT-P (instrument specifičan za karcinom prostate). U obje grupe zabilježeno je smanjenje kvalitete života. U odnosu na placebo, smanjenje kvalitete života bilo je sporije za Xofigo tijekom perioda primjene lijeka, mjereno EQ 5D indeksom korisnosti (-0,040 naprama -0,109; $p=0,001$), EQ 5D prijavljenim rezultatima na vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) samoprocjene zdravstvenog stanja (-2,661 naprama -5,860; $p=0,018$) i FACT P ukupnim rezultatom (-3,880 naprama -7,651, $p=0,006$), ali nije doseglo objavljene minimalne važne razlike. Postoje ograničeni dokazi da se odgoda gubitka kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQOL) produljuje i nakon perioda liječenja.

Ublažavanje boli

Rezultati ispitivanja faze III ALSYMPCA u pogledu vremena do radioterapije vanjskim snopom (EBRT) za ublažavanje boli i manji broj bolesnika koji su prijavili bol u kostima kao štetni događaj u skupini liječenoj lijekom Xofigo, ukazuju na pozitivan učinak na bol u kostima.

Daljnje liječenje citotoksičnim tvarima

Tijekom ispitivanja ALSYMPCA s randomizacijom 2:1, 93 (15,5%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom Xofigo i 54 (17,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo primilo je citotoksičnu kemoterapiju u različito vrijeme nakon zadnjeg liječenja. Između te dvije skupine nije bilo vidljivih razlika u laboratorijskim hematološkim vrijednostima.

Kombinacija s abirateronom i prednizonom/prednizolonom

Klinička djelotvornost i sigurnost istodobnog početka primjene lijeka Xofigo, abirateronacetata i prednizona/prednizolona ocjenjivana je u randomiziranom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (ispitivanje ERA-223) u 806 bolesnika s asimptomatskim ili blago simptomatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju s metastazama na kostima, koji prethodno nisu bili liječeni kemoterapijom. Ispitivanje je demaskirano ranije na osnovu preporuke Neovisnog povjerenstva za praćenje podataka (engl. *Independent Data Monitoring Committee*, IDMC). U interim analizi uočena je povećana incidencija prijeloma (28,6% naspram 11,4%) i smanjen medijan ukupnog preživljenja (30,7 mjeseci naspram 33,3 mjeseca; HR 1,195; 95% CI [0,950 – 1,505]; $p=0,13$) među bolesnicima koji su primali Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xofigo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje svih stanja uključenih u kategoriju zloćudnih novotvorina (osim tumora središnjeg živčanog sustava, novotvorina hematopoetskog i limfnog tkiva) te za liječenje multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opći uvod

Farmakokinetički, biodistribucijski i dozimetrijski podaci dobiveni su iz 3 ispitivanja faze I. Farmakokinetički podaci su dobiveni od 25 bolesnika za aktivnost u rasponu od 51 do 276 kBq/kg. Farmakokinetički, biodistribucijski i dozimetrijski podaci dobiveni su od 6 bolesnika za aktivnost od 110 kBq/kg primijenjenu dvaput u razmaku od 6 tjedana te od 10 bolesnika za aktivnost od 55, 110 ili 221 kBq/kg.

Apsorpcija

Xofigo se primjenjuje kao intravenska injekcija i stoga je njegova bioraspoloživost 100%.

Distribucija i ulazak u organe

Nakon intravenske injekcije, radij-223 brzo se uklanja iz krvi i ugrađuje prvenstveno u kost i koštane metastaze ili se izlučuje u crijevo.

Petnaest minuta nakon injekcije, oko 20% ubrizgane aktivnosti ostalo je u krvi. Nakon 4 sata, u krvi je ostalo oko 4% ubrizgane aktivnosti, koja se 24 sata nakon injekcije smanjuje na manje od 1%. Volumen distribucije bio je veći od volumena krvi, što ukazuje na distribuciju u periferne odjeljke.

Deset minuta nakon injekcije, aktivnost je opažena u kostima i crijevima. Četiri sata nakon injekcije, srednja postotna vrijednost radioaktivne doze prisutne u kostima bila je približno 61% te one prisutne u crijevima približno 49%.

Nije opažen značajan ulazak u druge organe poput srca, jetre, bubrega, mokraćnog mjehura i slezene 4 sata nakon injekcije.

Biotransformacija

Radij-223 je izotop koji se raspada i ne metabolizira se.

Eliminacija

Izlučivanje stolicom glavni je put eliminacije iz tijela. Oko 5% izlučuje se mokraćom i nema dokaza hepatobilijarnog izlučivanja.

Mjerenja cijelog tijela 7 dana nakon injekcije (nakon korekcije za raspad) pokazala su da se iz tijela izlučio medijan od 76% primijenjene aktivnosti. Na brzinu eliminacije radijevog-223 diklorida iz probavnog trakta utječe velika varijabilnost brzine prolaska crijevnog sadržaja koja postoji u populaciji, uz normalni raspon pražnjenja crijeva od jedanput na dan do jedanput tjedno.

Linearnost / nelinearnost

Farmakokinetika radijevog-223 diklorida bila je linearna u rasponu aktivnosti koji se ispitivao (51 do 276 kBq/kg).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Xofigo nisu bile ispitane u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza na štakorima, glavni su nalazi bili: smanjen dobitak na tjelesnoj težini, hematološke promjene, smanjena vrijednost alkalne fosfataze u serumu i mikroskopski nalazi u koštanoj srži (deplecija krvotvornih stanica, fibroza), slezeni (sekundarna ekstrapredularna hematopoeza) i kosti (deplecija osteocita, osteoblasta, osteoklasta, fibrozno-koštane lezije, prekid/dezorganizacija linije fize/rasta). Ovi su nalazi bili povezani s oštećenjem hematopoeze izazvanim zračenjem i smanjenjem osteogeneze te su nastali pri najnižoj aktivnosti od 22 kBq po kg tjelesne težine (0,4 puta klinički preporučena doza).

U pasa je početak hematoloških promjena bio opažen kod najniže aktivnosti od 55 kBq/kg, što je klinički preporučena doza. Mijelotoksičnost koja ograničava dozu bila je opažena u pasa nakon jednokratne primjene 497 kBq radijevog-223 diklorida po kg tjelesne težine (9 puta veća od klinički preporučene aktivnosti).

Nakon ponovljenih primjena klinički preporučene aktivnosti od 55 kBq po kg tjelesne težine jednom svaka 4 tjedna tijekom 6 mjeseci, 2 psa su razvila frakture zdjelice bez pomaka. Zbog prisustva osteolize trabekularne kosti različitih stupnjeva na drugim kostima tretiranih životinja, ne može se isključiti spontana fraktura u kontekstu osteolize. Klinički značaj ovih saznanja nije poznat.

Odvajanje mrežnice bilo je opaženo u pasa nakon jedne injekcije aktivnosti od 166 i 497 kBq po kg tjelesne težine (3 i 9 puta veće od klinički preporučenih doza), ali ne nakon ponovljene primjene klinički preporučene aktivnosti od 55 kBq po kg tjelesne težine jedanput svaka 4 tjedna tijekom 6 mjeseci. Točan mehanizam izazivanja odvajanja mrežnice nije poznat, ali podaci iz literature ukazuju na to da radij posebno ulazi u *tapetum lucidum* oka kod pasa. Budući da ljudi nemaju *tapetum lucidum*, nije sigurno koja je klinička važnost ovih nalaza za ljude. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj odvajanja mrežnice.

Nisu bile opažene histološke promjene u organima koji sudjeluju u izlučivanju radijevog-223 diklorida.

Osteosarkomi, poznati učinak radionuklida koji se nakupljaju u kosti, bili su opaženi pri klinički relevantnim dozama u štakora 7-12 mjeseci nakon početka liječenja. Osteosarkomi nisu bili opaženi u ispitivanjima na psima. U kliničkim ispitivanjima lijeka Xofigo nije zabilježen nijedan slučaj osteosarkoma. Rizik za razvoj

osteosarkoma kod izlaganja radiju-223 za sada nije poznat. Prisutnost drugih neoplastičkih promjena, osim osteosarkoma, također je bila zabilježena u dugotrajnijim (12 do 15 mjeseci) ispitivanjima toksičnosti na štakorima (vidjeti dio 4.8).

Embriotoksičnost / reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti. Općenito, radionuklidi utječu na reprodukciju i razvoj.

Minimalni broj abnormalnih spermatoocita bio je opažen u nekoliko sjemenih kanalića u testisima mužjaka štakora nakon jednokratne primjene radijevog-223 diklorida u dozi ≥ 2270 kBq/kg tjelesne težine (≥ 41 puta veća od klinički preporučene aktivnosti). Činilo se da testisi inače funkcioniraju na normalnoj razini, a u pasjemeniku se otkrio normalan sadržaj spermatoocita. Uterini polipi (stroma endometrija) bili su opaženi u ženki štakora nakon jednokratne ili ponovljene primjene radijevog-223 diklorida u dozi ≥ 359 kBq/kg tjelesne težine ($\geq 6,5$ puta veća od klinički preporučene aktivnosti).

Budući da se radij-223 distribuira uglavnom u kost, mogući rizik za toksične učinke na muškim gonadama kod bolesnika s karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju vrlo je nizak, ali ne može se isključiti (vidjeti dio 4.6).

Genotoksičnost / Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenog potencijala lijeka Xofigo. Općenito se radionuklidi smatraju genotoksičnim i kancerogenim.

Sigurnosna farmakologija

Nisu opaženi značajni učinci na sustave vitalnih organa, tj., kardiovaskularni sustav (pas), respiratorni sustav ili središnji živčani sustav (štakor) nakon jednokratne primjene aktivnosti od 497 do 1100 kBq po kg tjelesne težine (9 [pas] do 20 [štakor] puta veća od klinički preporučene aktivnosti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev citrat
natrijev klorid
kloridna kiselina, razrijeđena

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bezbojnog stakla tipa I, zatvorena sivim čepom od bromobutilne gume, sa zaštitnom folijom od etilen-tetra-fluoro-etilena (ETFA) ili bez zaštitne folije, u oba slučaja s aluminijskim prstenom, koja sadrži 6 ml otopine za injekciju.

Bočica se čuva u olovnoj posudi.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opća upozorenja

Radiofarmaceutike moraju primati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Njihovo primanje, čuvanje, uporaba, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim odobrenjima nadležnih službenih tijela.

Radiofarmaceuticima treba rukovati na način koji zadovoljava i zahtjeve radiološke sigurnosti i zahtjeve farmaceutske kakvoće. Potrebno je primjenjivati odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Zaštita od zračenja

Gama zračenje povezano s raspadom radija-223 i njegovih kćeri omogućuje mjerenje radioaktivnosti lijeka Xofigo i otkrivanje kontaminacije standardnim instrumentima.

Primjena radiofarmaceutika stvara rizik za druge osobe zbog vanjskog zračenja ili kontaminacije zbog prolijevanja mokraće, stolice, povraćanja itd. Stoga se moraju poduzimati mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima. Mora se primijeniti oprez pri rukovanju materijalima, poput posteljine, koji dolaze u kontakt s tim tjelesnim tekućinama. Iako je radij-223 pretežno alfa-emiter, s raspadom izotopa radija-223 i njegovih radioaktivnih kćeri povezano je i gama i beta zračenje. Izloženost vanjskom zračenju povezana s rukovanjem dozama za bolesnika znatno je niža u usporedbi s drugim radiofarmaceuticima koji se primjenjuju u terapijske svrhe, jer će primijenjena radioaktivnost obično biti ispod 8 MBq. Međutim, sukladno načelu ALARA ("As Low As Reasonably Achievable" – što je razumno moguće niže), za smanjenje izlaganja zračenju preporučuje se smanjiti vrijeme koje se provodi u području zračenja, povećati udaljenost od izvora zračenja i koristiti odgovarajuću zaštitnu opremu.

Neiskorišteni radiofarmaceutik ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Svi materijali koji su se koristili za pripremu ili primjenu lijeka Xofigo moraju se smatrati radioaktivnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/873/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studeni 2013

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Izračunavanje apsorbirane doze zračenja provedeno je na temelju kliničkih podataka biodistribucije. Izračunavanje apsorbiranih doza provedeno je pomoću OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), softvera koji se temelji na algoritmu za doze medicinskog unutarnjeg zračenja (Medical Internal Radiation Dose - MIRD), koji je u širokoj uporabi za radionuklide koji dokazano emitiraju beta i gama zračenje. Za radij-223, koji je prvenstveno alfa-emiter, napravljene su dodatne pretpostavke za crijevo, crvenu koštanu srž i kost/osteogene stanice da bi se omogućili najbolji mogući izračuni apsorbirane doze za Xofigo, uzimajući u obzir njegovu opaženu biodistribuciju i posebne značajke (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Izračunate apsorbirane doze zračenja u organima

Ciljni organ	Alfa ¹ zračenje (Gy/MBq)	Beta zračenje (Gy/MBq)	Gama zračenje (Gy/MBq)	Ukupna doza (Gy/MBq)	Koeficijent varijacije (%)
Nadbubrežne žlijezde	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Mozak	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Dojke	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Stijenka žučnog mjehura	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
DDC ² stijenka	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Stijenka tankog crijeva	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Stijenka želuca	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
GDC ³ stijenka	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Srčana stijenka	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Bubrezi	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Jetra	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pluća	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Mišić	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Jajnici	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Gušterača	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Crvena koštana srž	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogene stanice	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Koža	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Slezena	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testisi	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Štitna žlijezda	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Stijenka mokraćnog mjehura	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Maternica	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Cijelo tijelo	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Budući da nije bilo ulaska radija-223 u većinu promatranih mekih tkiva, alfa doprinos ukupnoj dozi po organu je za te organe bila postavljena na nulu.

² DDC: donji dio debelog crijeva

³ GDC: gornji dio debelog crijeva

⁴ podaci o dozi apsorbiranoj u pluća temelje se na izračunu izvedenom iz modela koji objedinjuje podatke o vremenu-aktivnosti u krvi od svih ispitanika.

Hematološke nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima lijeka Xofigo imaju puno manju učestalost i težinu nego što bi se moglo očekivati s obzirom na izračunate apsorbirane doze za crvenu koštanu srž. To može biti povezano s prostornom raspodjelom zračenja alfa-čestica koja rezultira neujednačenom dozom ozračenja crvene koštane srži.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Ovaj je lijek potrebno vizualno pregledati prije primjene. Xofigo je bistra, bezbojna otopina i ne smije se primijeniti u slučaju promjene boje, prisutnosti čestica ili oštećenja spremnika.

Xofigo je otopina spremna za primjenu i ne smije se razrjeđivati niti miješati s drugim otopinama.

Svaka bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Volumen koji će se primijeniti određenom bolesniku treba izračunati pomoću:

- tjelesne težine bolesnika (kg)
- razine doze (55 kBq/kg tjelesne težine)
- koncentracije radioaktivnosti radiofarmaceutika (1100 kBq/ml) na referentni datum. Referentni datum je naveden na bočici i naljepnici olovne posude.
- faktora korekcije raspada (DK) za korekciju fizikalnog raspada radija-223. Tablica s DK-faktorima priložena je uz svaku bočicu kao sastavni dio knjižice (prethodi uputi o lijeku).

Količina radioaktivnosti u izdanom volumenu potvrdit će se mjerenjem u ispravno baždarenom mjeraču aktivnosti.

Ukupni volumen koji će se primijeniti bolesniku izračunava se na sljedeći način:

$$\text{Volumen koji će se primijeniti (ml)} = \frac{\text{Tjelesna težina (kg)} \times \text{aktivnost (55 kBq/kg tjelesne težine)}}{\text{DK faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Neiskorišteni radiofarmaceutik ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom radiofarmaceutiku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA
U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norveška

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze IV prema dogovorenom protokolu kako bi se bolje definirala djelotvornost i sigurnost (osobito rizik prijeloma, rizik nastanka visceralnih i nodalnih metastaza) primjene radija-223 za odobrenu indikaciju. Protokol treba predvidjeti randomizaciju bolesnika stratificiranu prema razinama ukupnog ALP-a.	3. kvartal 2025.
Nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate biodistribucijskog ispitivanja faze IV prema dogovorenom protokolu kako bi se bolje definirala povezanost između proširenosti bolesti, doze i distribucije radija-223 u koštane metastaze naspram mjesta koštanih oštećenja (npr. osteoporoze) naspram normalne koštane strukture.	1. kvartal 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OLOVNA POSUDA

1. NAZIV LIJEKA

Xofigo 1100 kBq/ml otopina za injekciju
radijev [^{223}Ra] diklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 1100 kBq radijevog [^{223}Ra] diklorida (radij-223 diklorid), što odgovara 0,58 ng radija-223 na referentni datum.
Jedna bočica sadrži 6 ml otopine (6,6 MBq radijevog-223 diklorida na referentni datum).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije, natrijev citrat, natrijev klorid, kloridna kiselina. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
6 ml
1100 kBq/ml u 12 sati (SEV) na referentni datum: [DD/MM/GGGG]
6,6 MBq/bočici u 12 sati (SEV) na referentni datum: [DD/MM/GGGG]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvanje treba biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

[Bayer logo]

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/873/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xofigo 1100 kBq/ml otopina za injekciju
radijev [²²³Ra] diklorid
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 ml
6,6 MBq/bočici u 12 h (SEV) na referentni datum: [DD/MM/GGGG]

6. DRUGO



[Bayer logo]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xofigo 1100 kBq/ml otopina za injekciju radijev [²²³Ra] diklorid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xofigo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xofigo
3. Kako primjenjivati Xofigo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xofigo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xofigo i za što se koristi

Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar radijev [²²³Ra] diklorid (radijev-223 diklorid).

Xofigo se primjenjuje za liječenje odraslih s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na kastraciju koji i dalje napreduje nakon primjene najmanje dva druga liječenja protiv raka osim liječenja koje održava sniženom razinu muških hormona (hormonsko liječenje) ili odraslih koji ne mogu uzimati druge lijekove za rak. Rak prostate rezistentan na kastraciju je rak prostate (žlijezda muškog reproduktivnog sustava) koji ne reagira na liječenje koje snižava razinu muških hormona. Xofigo se primjenjuje samo kada se bolest proširila na kosti, ali nije poznato da se proširila na unutarnje organe, i uzrokuje simptome (npr. bol).

Xofigo sadrži radioaktivnu tvar radij-223 koji oponaša kalcij koji se nalazi u kostima. Kada se ubrizga bolesniku, radij-223 dolazi u kost u koju se rak proširio i odašilje zračenje (alfa čestice) kratkog dometa koje ubija okolne tumorske stanice.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xofigo

Ne smijete primiti Xofigo

- u kombinaciji s abirateronom i prednizonom/prednizolonom (koji se zajedno koriste u liječenju raka prostate).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Xofigo

- Xofigo se ne smije davati u kombinaciji s abirateronom i prednizonom/prednizolonom zbog mogućeg povećanog rizika od prijeloma kostiju ili smrtnih slučajeva. Dodatno, postoje nesigurnosti o učincima lijeka Xofigo u kombinaciji s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje raka prostate. Ako već uzimate neki od tih lijekova, recite to svom liječniku.
- Ako planirate uzimati Xofigo nakon liječenja abirateronom i prednizonom/prednizolonom, morate pričekati 5 dana prije početka liječenja lijekom Xofigo.
- Ako planirate uzimati drugu terapiju protiv raka nakon lijeka Xofigo, morate pričekati najmanje 30 dana prije početka liječenja.
- Xofigo se ne preporučuje ako Vam rak u kostima ne izaziva simptome kao što je bol.
- Xofigo može dovesti do smanjenja broja Vaših krvnih stanica i krvnih pločica. **Prije početka liječenja i prije svake sljedeće doze, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage.** Ovisno o rezultatima ovih pretraga, liječnik će odlučiti može li se početi s liječenjem, može li se liječenje nastaviti ili ga treba odgoditi ili prekinuti.
- Ako bolujete od **smanjenog stvaranja krvnih stanica u koštanoj srži**, npr. ako ste prethodno primili kemoterapiju (druge lijekove koji se primjenjuju za uništavanje stanica raka) i/ili terapiju zračenjem, možete biti pod većim rizikom te će Vam liječnik dati Xofigo s oprezom.
- Ako se tumor proširio na kosti opsežno, kod Vas je vjerojatnija pojava smanjenja krvnih stanica i trombocita, pa će Vam liječnik dati Xofigo s oprezom.
- Ograničeni dostupni podaci ne upućuju na to da postoje bitne razlike u stvaranju krvnih stanica u bolesnika koji primaju kemoterapiju nakon liječenja lijekom Xofigo u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili Xofigo.
- Nema podataka o primjeni lijeka Xofigo u bolesnika s **Crohnovom bolešću** (dugotrajna upalna bolest crijeva) i bolesnika s **ulceroznim kolitisom** (dugotrajna upala debelog crijeva). S obzirom da se Xofigo izlučuje u stolici, on može dovesti do pogoršanja trenutne (akutne) upale Vaših crijeva. Stoga, ako imate ova stanja Vaš liječnik će pažljivo razmotriti možete li biti liječeni lijekom Xofigo.
- Ako bolujete od neliječene **kompresije kralježnične moždine** ili ako se smatra da vjerojatno razvijate kompresiju kralježnične moždine (pritisak na živce kralježnične moždine koji može biti prouzročen tumorom ili drugom lezijom), liječnik će prvo liječiti ovu bolest uobičajenim načinom liječenja prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo.
- Ako imate **osteoporozu** ili znate da imate povećan rizik za prijelome (npr. **nedavni prijelom kosti, krhkost**) ili uzimate ili ste uzimali **sterioide** (npr. prednizon/prednizolon), recite svom liječniku. Moguće je da imate veći rizik za prijelome kostiju. Vaš će Vam liječnik možda propisati lijek za sprječavanje prijeloma kostiju prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo.
- Ako Vam se javi bilo kakva **nova ili neuobičajena bol ili oticanje u predjelu kosti** prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom Xofigo, trebate se obratiti liječniku.
- Ako dobijete **prijelom kosti**, liječnik će prvo stabilizirati prijelom kosti prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo.
- Ako uzimate ili ste uzimali bisfosfonate ili ste primali kemoterapiju prije liječenja lijekom Xofigo, recite to svom liječniku. Rizik od **osteonekroze čeljusti** (mrtvo tkivo u kosti čeljusti koje se uglavnom vidi u bolesnika koji su bili liječeni s bisfosfonatima) ne može se isključiti (vidjeti dio 4).
- Xofigo pridonosi Vašoj ukupnoj dugotrajnoj kumulativnoj izloženosti zračenju. Dugotrajna kumulativna izloženost zračenju može povećati Vaš rizik za razvoj raka (posebice raka kostiju i leukemije) i nasljedne poremećaje. Nije prijavljen nijedan slučaj raka uzrokovan lijekom Xofigo u kliničkim ispitivanjima s praćenjem do tri godine.

Vaš će liječnik provjeriti zdravlje Vaših kostiju prije nego odluči možete li primati Xofigo. Tijekom liječenja te 2 godine nakon početka liječenja lijekom Xofigo, Vaš će liječnik stalno pratiti zdravlje Vaših kostiju.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Xofigo

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Xofigo se ne smije davati u kombinaciji s abirateronom i prednizonom/prednizolonom zbog mogućeg povećanog rizika prijeloma kostiju ili smrtnih slučajeva. Dodatno, postoje nesigurnosti o učincima lijeka Xofigo u kombinaciji s drugim sistemskim lijekovima koji se koriste za liječenje raka prostate. Ako već uzimate neki od tih lijekova, recite to svom liječniku.

Ako uzimate ili ste uzimali bisfosfonate ili druge lijekove za zaštitu zdravlja kostiju ili steroide (npr. prednizon/prednizolon) prije liječenja lijekom Xofigo, recite svom liječniku. Možete imati veći rizik prijeloma kostiju.

Ako uzimate kalcij, fosfate i/ili vitamin D, Vaš liječnik će pažljivo razmotriti trebate li privremeno prekinuti s uzimanjem ovih tvari prije početka liječenja lijekom Xofigo.

Nema podataka o **primjeni lijeka Xofigo istodobno s kemoterapijom** (drugim lijekovima koji se primjenjuju za ubijanje stanice raka). Xofigo i kemoterapija primijenjeni zajedno mogu dodatno smanjiti broj Vaših krvnih stanica i krvnih pločica.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća i dojenje

Xofigo nije namijenjen za primjenu u žena i ne smije se davati trudnicama, ženama koje bi mogle biti trudne ili dojiljama.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ako ste spolno aktivni sa ženom koja može zatrudnjeti, savjetuje se da koristite učinkovite metode kontrole začeca tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja lijekom Xofigo.

Plodnost

Postoji mogući rizik da zračenje od lijeka Xofigo može djelovati na Vašu plodnost. Pitajte svog liječnika kako to može djelovati na Vas, osobito ako u budućnosti planirate imati djecu. Možda biste prije početka liječenja željeli potražiti savjet o čuvanju sperme.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se kako nije vjerojatno da će Xofigo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Xofigo sadrži natrij

Ovisno o primijenjenom volumenu, ovaj lijek može sadržavati do 54 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po dozi. To odgovara 2,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Xofigo

Postoje strogi zakoni o primjeni, rukovanju i zbrinjavanju lijekova kao što je Xofigo. Primjenjivat će se samo u posebnim kontroliranim prostorima. Ovim radiofarmaceutikom će rukovati i davat će Vam ga samo osobe koje su obučene i kvalificirane za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe obratiti posebnu pozornost na sigurnu primjenu ovog radiofarmaceutika i obavještavat će Vas o svojim postupcima.

Doza koju primete ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik koji nadzire postupak izračunat će količinu lijeka Xofigo koju treba primijeniti u Vašem slučaju.

Preporučena doza lijeka Xofigo je 55 kBq (Becquerel, jedinica za izražavanje radioaktivnosti) po kilogramu tjelesne težine.

Nije potrebna prilagodba doze ako ste u dobi od 65 godina ili stariji ili ako imate oslabljenu funkciju bubrega ili jetre.

Primjena lijeka Xofigo i provođenje postupka

Xofigo će Vam polako ubrizgati putem igle u jednu od vena (intravenski). Zdravstveni radnik će isprati intravensku liniju ili kanilu prije i nakon injekcije otopinom natrijevog klorida.

Trajanje postupka

- Xofigo se daje jedanput svaka 4 tjedna do ukupno 6 injekcija.
- Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti liječenja s više od 6 injekcija lijeka Xofigo.

Nakon primjene lijeka Xofigo

- Mora se primijeniti oprez pri rukovanju materijalima, poput posteljine, koji dolaze u kontakt s tjelesnim tekućinama (poput mokraće, stolice, povraćanog sadržaja itd). Xofigo se izlučuje uglavnom putem stolice. Liječnik će Vas obavijestiti ako trebate poduzeti neke posebne mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate ikakvih pitanja, obratite se svom liječniku.

Ako primite više lijeka Xofigo nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno.

Međutim, u slučaju nehotičnog predoziranja, Vaš će liječnik početi s odgovarajućim potpornim liječenjem i provjerit će ima li promjena u broju krvnih stanica te jesu li prisutni probavni simptomi (npr. proljev, mučnina, povraćanje).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Xofigo, obratite se liječniku koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave u bolesnika koji su primali Xofigo su:

- **smanjenje broja krvnih pločica** (trombocitopenija)
- **smanjenje broja neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica** (neutropenija, koja može dovesti do povećanog rizika od infekcija).

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite sljedeće simptome, jer oni mogu biti znakovi trombocitopenije ili neutropenije (vidjeti gore):

- bilo kakve **neuobičajene modrice**,
- jače **krvarenje** nakon ozljede nego obično,
- **vrućicu**,
- ili ako Vam se čini da često imate **infekcije**.

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije početka liječenja i prije svake injekcije kako bi provjerio broj krvnih stanica i pločica (vidjeti također dio 2).

Najčešće nuspojave u bolesnika koji primaju Xofigo (vrlo često [mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba]) su:

- **proljev, mučnina, povraćanje, trombocitopenija (smanjenje broja krvnih pločica) te prijelom kosti.**

Rizik od manjka tekućine u tijelu: recite svom liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma: omaglicu, povećanu žeđ, smanjeno mokrenje ili suhu kožu, budući da sve to mogu biti simptomi manjka tekućine u tijelu (dehidracija). Važno je izbjeći manjak tekućine u tijelu konzumacijom veće količine tekućine.

Druge moguće nuspojave navedene su niže prema vjerojatnosti javljanja:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- smanjenje broja neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija, koja može dovesti do povećanog rizika od infekcije)
- smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)
- reakcije na mjestu injekcije (npr. crvenilo kože [eritem], bol i oticanje)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smanjenje broja limfocita, vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- oslabljene kosti (osteoporoza)

Xofigo pridonosi Vašoj ukupnoj dugotrajnoj kumulativnoj izloženosti zračenju. Dugotrajna kumulativna izloženost zračenju može povisiti Vaš rizik za razvoj raka (posebno raka kostiju i leukemije) i nasljednih poremećaja. U kliničkim ispitivanjima tijekom praćenja u trajanju do tri godine nije zabilježen nijedan slučaj raka prouzročenog lijekom Xofigo.

Ako imate simptome boli, oticanja ili utrnulosti čeljusti, „osjećaj teške čeljusti“ ili klimanja zuba, javite se Vašem liječniku. Slučajevi *osteonekroze čeljusti* (mrtvog tkiva u kostima čeljusti koje se obično javlja u bolesnika koji su uzimali bisfosfonate) javljali su se u bolesnika liječenih lijekom Xofigo. Svi ti slučajevi zabilježeni su samo u bolesnika koji su primali bisfosfonate prije ili u isto vrijeme kad i Xofigo i kemoterapiju prije liječenja lijekom Xofigo.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xofigo

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek. Ovaj lijek se čuva u odgovarajućim prostorijama, za što je odgovoran specijalist. Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima:

Xofigo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i olovnoj posudi.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Xofigo se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje, prisutnost čestica ili oštećenje spremnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xofigo sadrži

- **Djelatna tvar** je: radijev [²²³Ra] diklorid (radijev-223 diklorid).

Jedan ml otopine sadrži 1100 kBq radijevog-223 diklorida, što odgovara 0,58 ng radija-223 na referentni datum.

Jedna bočica sadrži 6 ml otopine (6600 kBq radijevog-223 diklorida na referentni datum).

- **Drugi sastojci** su: voda za injekcije, natrijev citrat, natrijev klorid i razrijeđena kloridna kiselina (pogledajte na kraju dijela 2 za dodatne informacije o natriju).

Kako Xofigo izgleda i sadržaj pakiranja

Xofigo je bistra i bezbojna otopina za injekciju. Isporučuje se u bočici od bezbojnog stakla zatvorenoj sivim gumenim čepom i aluminijskim prstenom. Bočica sadrži 6 ml otopine. Čuva se u olovnoj posudi.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norveška

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.
+359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

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: +31-23-799 1000

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

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Ova knjižica je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove :
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Potpuni sažetak opisa svojstava lijeka za Xofigo dostupan je kao dio koji se može otkinuti na kraju tiskane upute u pakiranju lijeka, s ciljem da se zdravstvenim radnicima pruže ostale dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.