

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xofigo 1100 kBq/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

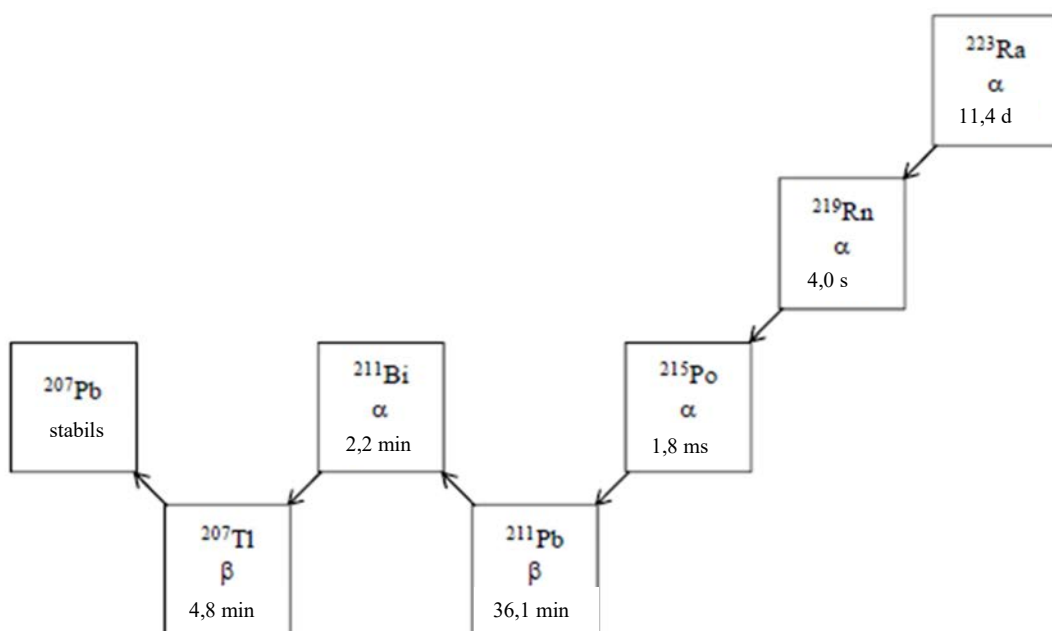
Viens ml šķīduma satur 1100 kBq rādija Ra 223 dihlorīda (radii Ra 223 dichloridum), kas atbilst 0,58 ng rādija-223 atsauces datumā. Rādijs šķīdumā atrodas brīvu jonu veidā.

Viens flakons satur 6 ml šķīduma (6,6 MBq rādija-223 dihlorīda atsauces datumā).

Rādijs-223 izstaro alfa daļiņas, un tā pussabrukšanas periods ir 11,4 dienas. Rādija-223 specifiskā aktivitāte ir 1,9 MBq/ng.

Rādija-223 sešpakāpju sabrukšana līdz svinam-207 notiek, veidojoties blakusproduktiem ar īsu pussabrukšanas periodu un izdaloties alfa, beta un gamma starojumam ar dažādu enerģijas pakāpi un emisijas iespējamību. 95,3% no rādija-223 un tā sabrukšanas blakusproduktu izstarotās enerģijas veido alfa daļiņas (enerģijas diapazons no 5,0-7,5 MeV). 3,6% starojuma veido beta daļiņas (vidējā enerģija ir 0,445 MeV un 0,492 MeV) un 1,1% starojuma veido gamma starojums (enerģijas diapazons 0,01-1,27 MeV).

1. attēls. Rādija-223 sabrukšanas ķēde ar fizikālajiem pussabrukšanas periodiem un sabrukšanas veidu



Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,194 mmol (atbilst 4,5 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains izotonisks šķīdums, kura pH ir diapazonā no 6,0 līdz 8,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xofigo monoterapijā vai kombinācijā ar luteinizējošā hormona atbrīvojošā hormona (LHRH) analogu ir paredzēts pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuri slimo ar pret metastātisku kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (mCRPC), ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un nezināmām metastāzēm orgānos, kas progresē vismaz pēc divām mCRPC sistēmiskās terapijas iepriekšējām līnijām (citām, nevis LHRH analogiem), vai pacientu ārstēšanai, kuri nav piemēroti nevienai pieejamai sistēmiskai mCRPC terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Xofigo drīkst ievadīt tikai personas, kurām atļauts rīkoties ar radiofarmaceitiskiem līdzekļiem tiem speciāli paredzētā klīniskā vidē (skatīt 6.6. apakšpunktu), un pēc tam, kad pacientu izmeklējis kvalificēts ārsts.

Devas

Xofigo aktivitātes deva ir 55 kBq uz kg ķermeņa masas, ko ievada ik pēc 4 nedēļām kopumā 6 injekcijas.

Drošums un efektivitāte, lietojot vairāk nekā 6 Xofigo injekcijas, nav pētīts.

Sīkāku informāciju par ievadāmā tilpuma aprēķināšanu skatīt 12. apakšpunktā.

Speciāla populācija

Gados vecāki cilvēki

III fāzes pētījumā gados vecākiem pacientiem (vecumā ≥ 65 gadiem) un jaunākiem pacientiem (vecumā < 65 gadiem) nenovēroja vispārējas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Xofigo drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Tā kā rādījs-223 netiek metabolizēts aknās vai izvadīts ar žulti, nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL]: no 50 līdz 80 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru funkciju nenovēroja būtiskas drošuma vai efektivitātes atšķirības. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar vidēji smagiem (KrKL:

no 30 līdz 50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem (KrKL < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dati nav pieejami.

Tomēr, tā kā izdalīšanās ar urīnu ir neliela un galvenais eliminācijas ceļš ir izdalīšanās ar fecēm, nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Xofigo nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā prostatas vēža indikācijai.

Lietošanas veids

Xofigo paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada lēnas injekcijas veidā (parasti līdz 1 minūtei).

Pirms un pēc Xofigo injekcijas intravenozās piekļuves līnija vai kanīle jāizskalo ar izotonisku 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijai.

Sīkākus ieteikumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. un 12. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Xofigo nedrīkst lietot vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaikus lietošana ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu vai ar citām sistēmiskām vēža terapijām, nevis LHRH analogiem

Klīniskā pētījuma starpposma analīzes dati liecina, ka iepriekš ar ķīmijterapiju neārstētiem pacientiem ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi un slimības progresēšanu ar metastāzēm kaulos parādīja palielinātu lūzumu risku un paaugstinātas mirstības tendenci pacientiem, kuri saņēma Xofigo vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizolonu/ prednizonu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc Xofigo lietošana vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Xofigo drošums un efektivitāte, kombinējot ar citām vēža terapijām, nevis LHRH analogiem, nav pierādīta; iespējams paaugstināts mirstības un lūzumu risks. Tāpēc rādiju-223 nav ieteicams kombinēt ar citām sistēmiskām vēža terapijām, bet tikai ar LHRH analogiem.

Dati par drošu periodu, pēc kura var ievadīt Xofigo pēc tam, kad ir bijusi ārstēšana ar abiraterona acetātu kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu un otrādi, ir ierobežoti. Pamatojoties uz Xofigo un abiraterona eliminācijas pusperiodu, turpmāku terapiju ar Xofigo ieteicams nesākt vismaz 5 dienas pēc abiraterona acetāta kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pēdējās ievadīšanas reizes. Pēc pēdējās Xofigo ievadīšanas reizes turpmāku sistēmisku vēža ārstēšanu nevajadzētu uzsākt vismaz 30 dienas.

Pacientu ārstēšana ar asimptomātiskām vai viegli simptomātiskām metastāzēm kaulos

Klīniskā pētījumā, kurā pacientiem ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi Xofigo tika pievienots abiraterona acetātam un prednizonam/prednizolonam, tika novērots palielināts nāves gadījumu un lūzumu risks.

Xofigo terapijas ieguvums pieaugušajiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis un tikai asimptomātiskas metastāzes kaulos, nav pierādīts. Tādēļ Xofigo lietošana nav ieteicama pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis un tikai asimptomātiskas metastāzes kaulos. Pieaugušiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi un viegli simptomātiskām metastāzēm kaulos terapijas ieguvums rūpīgi jānovērtē, lai noteiktu, vai tas atsvēr riskus, ņemot vērā, ka terapijas ieguvumam, visticamāk, būs nepieciešama augsta osteoblastiskā aktivitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar zemu osteoblastisko kaulu metastāžu līmeni

Klīniskos pētījumos pacientiem ar mazāk nekā 6 metastāzēm kaulos bija palielināts lūzumu risks un nebija statistiski nozīmīga dzīvildzes ieguvuma. Iepriekš noteiktā apakšgrupu analīzē tika arī konstatēts, ka pacientiem ar kopējo SF < 220 U/L kopējā dzīvildze nozīmīgi neuzlabojās. Tādēļ pacientiem ar zemu osteoblastisko kaulu metastāžu līmeni rādiji-223 nav ieteicams (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kaulu smadzeņu nomākums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Xofigo, ziņots par kaulu smadzeņu nomākumu, īpaši trombocitopēniju, neitropēniju, leukopēniju un pancitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc sākuma stāvoklī un pirms katras Xofigo devas ievadīšanas pacientiem jāveic hematoloģiskā izmeklēšana. Pirms pirmās ievadīšanas absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocītu skaitam – $\geq 100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna koncentrācijai – $\geq 10,0$ g/dl. Pirms atkārtotas ievadīšanas ANS jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu skaitam – $\geq 50 \times 10^9/l$. Ja, neskatoties uz standarta aprūpi, 6 nedēļu laikā pēc pēdējās Xofigo ievadīšanas rādītāji neuzlabojas līdz šīm vērtībām, ārstēšanu ar Xofigo drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvumu/riska izvērtēšanas.

Ārstējot pacientus, kuriem ir norādes par kaulu smadzeņu rezervju izsīkumu, piemēram, pēc iepriekšējās ķīmijterapijas ar citotoksiskām zālēm un/vai staru terapijas (EBRT) vai prostatas vēža pacientiem ar progresējošu difūzu infiltrāciju kaulos (EOD4; „superscan”), jāievēro piesardzība. III fāzes pētījumā pacientiem tika novērota tādu hematoloģisku blakusparādību kā neitropēnija un trombocitopēnija biežuma paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citotoksiskas ķīmijterapijas, kas veikta pēc ārstēšanas ar Xofigo, drošums un efektivitāte nav noteikta. Ir pieejami ierobežoti dati, kas liecina, ka pacientiem, kuri saņēmuši ķīmijterapiju pēc Xofigo, ir līdzīgi hematoloģiskie rādītāji, salīdzinot ar pacientiem, kuri ķīmijterapiju saņēmuši pēc placebo (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība un čūlainais kolīts

Xofigo drošums un efektivitāte pacientiem ar Krona slimību un čūlino kolītu nav pētīta. Tā kā Xofigo izdalās ar fecēm, radiācija var izraisīt akūtas zarnu iekaisuma slimības paasinājumu. Pirms Xofigo lietošanas pacientiem ar akūtu zarnu iekaisuma slimību rūpīgi jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība.

Muguras smadzeņu kompresija

Pacientiem ar draudošu vai diagnosticētu muguras smadzeņu kompresiju pirms Xofigo terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāpabeidz standarta ārstēšana atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Kaulu lūzumi

Xofigo palielina kaulu lūzumu risku. Klīniskā pētījumā Xofigo pievienošana abiraterona acetātam un prednizonam/prednizolonam Xofigo grupā lūzumu sastopamību palielināja aptuveni par trīs reizēm (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Palielināts lūzumu risks īpaši tika novērots pacientiem, kuru anamnēzē bija osteoporoze, un pacientiem ar mazāk nekā 6 metastāzēm kaulos. Tiek uzskatīts, ka Xofigo uzkrājas augstas kaulu vielmaiņas vietās, piemēram, deģeneratīvas kaulu slimības (osteoporozes) vietās vai nesenos (mikro)lūzumos, palielinot lūzumu risku. Turpmāku lūzumu risku var palielināt citi faktori, piemēram, vienlaicīga steroīdu lietošana.

Pirms sākt terapiju ar rādiju-223, rūpīgi jānovērtē un vismaz 24 mēnešus jāuzrauga kaulu stāvoklis (piemēram, veicot scintigrāfiju, kaulu minerālvielu blīvuma mērījumus) un pacientu kaulu lūzumu risks sākuma stāvoklī (piemēram, osteoporoze, mazāk nekā 6 metastāzes kaulos, ārstēšana, kas palielina lūzumu risku, zems ķermeņa masas rādītājs). Pirms Xofigo terapijas uzsākšanas vai atsākšanas jāapsver profilaktiski pasākumi, piemēram, bisfosfonātu vai denosumaba lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstu lūzumu risku sākuma stāvoklī rūpīgi jānovērtē, vai ārstēšanas ieguvums atsvēr risku. Pacientiem ar kaulu lūzumiem pirms Xofigo terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāveic lūzumu ortopēdiska stabilizācija.

Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kurus ārstē ar bisfosfonātiem un Xofigo, nevar izslēgt paaugstinātu žokļa osteonekrozes (ONJ – *osteonecrosis of the jaw*) rašanās risku. III fāzes pētījumā ONJ novērota 0,67% pacientu (4/600) Xofigo grupā, salīdzinot ar 0,33% pacientu (1/301) placebo grupā. Tomēr visi pacienti ar žokļa osteonekrozi iepriekš

vai vienlaicīgi bija saņēmuši bisfosfonātus (piemēram, zoledronskābi) un iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju (piemēram, docetakselu).

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Xofigo lietošana palielina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža un iedzimtu defektu veidošanās risku. Īpaši var palielināties osteosarkomas, mielodisplastiskā sindroma un leikozes risks. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Xofigo paaugstina caurejas, slikta dūša un vemšanas sastopamību (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var izraisīt dehidratāciju. Rūpīgi jānovēro, ko pacients lieto iekšķīgi un šķidruma līmeni organismā. Pacientam ir jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību gadījumā, ja ir smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša, vemšana. Pacienti, kuriem novēro dehidratācijas vai hipovolēmijas pazīmes vai simptomus, nekavējoties jāārstē.

Kontracepcija vīriešiem

Iespējamās ietekmes dēļ uz spermatogēnēzi, kas saistīta ar starojumu, vīriešiem jāiesaka lietot efektīvas kontracepcijas metodes terapijas ar Xofigo laikā un līdz 6 mēnešiem pēc terapijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Atkarībā no ievadītā tilpuma šīs zāles var saturēt līdz 54 mg (2,35 mmol) nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 2,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nevar izslēgt mijiedarbību ar kalciju un fosfātiem, tāpēc jāapsver šo vielu un/vai D vitamīna lietošanas pārtraukšana dažas dienas pirms Xofigo terapijas uzsākšanas.

Lietojot Xofigo vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, iespējams papildu kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, lietojot Xofigo vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem

Nav veikti Xofigo reproduktivitātes pētījumi dzīvniekiem.

Tā kā starojums var ietekmēt spermatogēnēzi, vīriešiem jāiesaka ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Xofigo nav paredzēts lietošanai sievietēm. Xofigo nedrīkst lietot sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība vai kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, vai kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Xofigo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

Ņemot vērā pētījumus dzīvniekiem, pastāv risks, ka Xofigo starojumam var būt toksiska ietekme uz vīriešu dzimumdziedzeriem un spermatogēnēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas par spermas iekonservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xofigo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais Xofigo drošuma profils ir sagatavots, par pamatu izmantojot datus no 600 pacientiem, kas III fāzes pētījumā ārstēti ar Xofigo.

Pacientiem, kuri lietoja Xofigo, **visbiežāk** novēroja šādas nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$): caureju, slikta dūša, vemšanu, trombocitopēniju un kaulu lūzumus.

Visnopietnākās blakusparādības bija šādas: trombocitopēnija un neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums” turpmāk).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības, kas novērotas Xofigo lietošanas laikā, ir attēlotas turpmākajā tabulā (skatīt 1.tabulu). Tās klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Konkrētas reakcijas, tās sinonīmu un saistīto stāvokļu apzīmēšanai izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības klasificētas atbilstoši to biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja Xofigo

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Neitropēnija Pancitopēnija Leikopēnija	Limfopēnija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Vemšana Slikta dūša		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu lūzumi		Osteoporoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcijas injekcijas vietā	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Kaulu lūzumi

Xofigo palielina kaulu lūzumu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos vienlaicīga bisfosfonātu vai denosumaba lietošana pacientiem, kurus ārstēja ar rādija-223 monoterapiju, samazināja lūzumu biežumu. Lūzumi radās līdz 24 mēnešiem pēc pirmās rādija-223 devas.

Trombocitopēnija un neitropēnija

Trombocitopēnija (visas pakāpes) veidojās 11,5% pacientu Xofigo grupā un 5,6% pacientu placebo grupā. 6,3% pacientu Xofigo grupā un 2% pacientu placebo grupā novēroja 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju retāk novēroja pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu (2,8% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,8% pacientu placebo grupā), salīdzinājumā ar pacientiem, kas iepriekš lietojuši docetakselu (8,9% Xofigo grupā salīdzinājumā ar 2,9% pacientu placebo grupā). EOD4 („superscan”) pacientiem trombocitopēniju (visas pakāpes) novēroja 19,6% Xofigo grupā un 6,7% placebo grupā. 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju novēroja 5,9% pacientu Xofigo grupā un 6,7% placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par neitropēniju (visas pakāpes) ziņoja 5% pacientu Xofigo grupā un 1% pacientu placebo grupā. 2,2% pacientu Xofigo grupā un 0,7% pacientu placebo grupā novēroja 3. un 4. pakāpes neitropēniju. Kopumā 3. un 4. pakāpes neitropēniju retāk novēroja pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu (0,8% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,8% pacientu placebo grupā), salīdzinājumā ar pacientiem, kas iepriekš lietojuši docetakselu (3,2% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,6% pacientu placebo grupā).

I fāzes pētījumā zemākos neitrofilo leikocītu un trombocītu rādītājus novēroja 2 līdz 3 nedēļas pēc intravenozas vienreizējas Xofigo devas ievadīšanas.

Reakcijas injekcijas vietā

1,2% pacientu Xofigo grupā un 0% pacientu placebo grupā tika ziņots par 1. un 2. pakāpes reakcijām injekcijas vietā, piemēram, eritēmu, sāpēm un tūsku.

Sekundāri ļaundabīgie audzēji

Xofigo lietošana palielina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža un iedzimtu defektu veidošanās risku. Īpaši var palielināties osteosarkomas, mielodisplastiskā sindroma un leikozes risks. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā nav ziņots par nejaušu Xofigo pārdozēšanu.

Specifisks antidots nav pieejams. Nejaušas pārdozēšanas gadījumā jānodrošina vispārēja balstterapija, tai skaitā iespējamās hematoloģiskās un gastrointestinālās toksicitātes uzraudzība.

I fāzes klīniskajā pētījumā tika izvērtētas vienreizējas Xofigo aktivitātes devas līdz 276 kBq uz kg ķermeņa masas, un netika novērota no devas atkarīga toksicitāte.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: terapeitiskie radiofarmaceitiskie līdzekļi, citi terapeitiskie radiofarmaceitiskie līdzekļi, dažādi terapeitiskie radiofarmaceitiskie līdzekļi, ATĶ kods: V10XX03

Darbības mehānisms

Xofigo ir terapeitisks alfa daļiņas izstarojošs farmaceitisks līdzeklis.

Tā aktīvā daļa – rādija-223 izotops (rādija-223 dihlorīda veidā) imitē kalciju un selektīvi mērķtiecīgi iedarbojas uz kauliem, it īpaši kaulu metastāžu zonām, veidojot kompleksus ar kaulu minerālu hidroksiapatītu. Lielā lineārā enerģija, ko rada alfa daļiņas izstarojošā viela (80 keV/μm), izraisa DNS dubultspirāles augstfrekvences lūzumus blakus esošajās audzēja šūnās, radot spēcīgu citotoksisku iedarbību. Papildus efekti uz audzēja mikrovidi, tai skaitā osteoblastiem un osteoklastiem, arī ietekmē *in vivo* efektivitāti. Rādija-223 izstaroto alfa daļiņu diametrs ir mazāks nekā 100 μm (mazāks nekā 10 šūnu diametri), kas līdz minimumam samazina apkārtējo normālo audu bojājumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

II fāzes randomizētā pētījumā, salīdzinot ar placebo, novēroja būtisku atšķirību par labu Xofigo attiecībā uz visiem pieciem kaulu vielmaiņas biomarkieriem serumā (kaulu veidošanās marķieri: kaulu sārmainā fosfatāze [SF], kopējā SF un I tipa prokolagēna N propeptīds [PINP], kaulu resorbcijas marķieri: I tipa kolagēna C termināla šķērssaites telopeptīds / seruma C termināla I tipa kolagēna šķērssaites telopeptīds [*serum C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen – S-CTX-I*] un I tipa kolagēna šķērssaites C telopeptīds [*type I collagen crosslinked C-telopeptide – ICTP*]).

Sirds elektrofizioloģija/QT pagarināšanās

III fāzes klīniskajā pētījumā (ALSYMPCA) 29 pacientiem pēc intravenozas Xofigo injekcijas netika novērota nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Xofigo klīnisko drošumu un efektivitāti izvērtēja dubultmaskētā, randomizētā, vairāku devu III fāzes daudzcentru pētījumā (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi un simptomātiskām metastāzēm kaulos. Pacienti ar metastāzēm iekšējos orgānos un ļaundabīgu limfadenopātiju, kas pārsniedza 3 cm, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra laiku līdz simptomātiskiem skeleta sistēmas notikumiem (SSN), laiku līdz kopējās sārmainās fosfatāzes progresēšanai (SF), laiku līdz prostatas specifiskā antigēna progresēšanai (PSA), atbildi uz kopējo SF un kopējās SF normalizēšanos.

Iepriekš plānotās starpposmu analīzes (apstiprinošā analīzes) beigu datumā pētījumā kopumā bija randomizēti 809 pacienti; ievērojot randomizācijas attiecību 2:1, pacienti tika iekļauti grupā, kas saņēma 6 ciklus Xofigo, intravenozi ievadot 55 kBq/kg ik pēc 4 nedēļām (N=541) kopā ar vislabāko standarta aprūpi, vai grupā, kas saņēma atbilstošu placebo kopā ar vislabāko standarta aprūpi (N=268). Vislabākā standarta aprūpe ietvēra, piemēram, lokālu ārējo staru terapiju, bisfosfonātu, kortikosteroīdu, antiandrogēnu, estrogēnu, estramustīna vai ketokonazola lietošanu.

Pirms krusteniskā dizaina īstenošanas (t.i., piedāvājuma pacientiem placebo grupā lietot Xofigo terapiju) 921 randomizētajam pacientam tika veikts drošuma un kopējās dzīvildzes aprakstošās analīzes precizējums.

Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums sākuma stāvoklī (starpposmu analīzes populācija) Xofigo un placebo grupā bija līdzīgs; turpmāk attēloti Xofigo grupas rādītāji:

- vidējais pacientu vecums bija 70 gadi (diapazons no 49 līdz 90 gadiem);

- 87% iekļauto pacientu kopējais punktu skaits pēc *ECOG* vispārējā veselības stāvokļa klasifikācijas bija 0-1;
- 41% pacientu lietoja bisfosfonātus;
- 42% pacientu nebija iepriekš saņēmuši docetakselu, jo atteicās to lietot vai bija nepiemēroti šādai terapijai;
- 46% pacientu nenovēroja sāpes vai tie atbilda 1. pakāpei pēc *WHO* klasifikācijas (asimptomātiski vai mazsimptomātiski), un 54% novēroja sāpes vai tie atbilda 2-3. pakāpei pēc *WHO* klasifikācijas;
- 16% pacientu bija < 6 metastāzes kaulos, 44% pacientu bija no 6 līdz 20 metastāzēm kaulos, 40% pacientu bija vairāk nekā 20 metastāzes kaulos vai novēroja intensīvu simetrisku aktivitāti kaulos (*superscan*).

Ārstēšanas perioda laikā 83% pacientu vienlaicīgi lietoja luteinizētājhormona relīzinhormona (LHRH) agonistus un 21% pacientu – antiandrogēnus.

Gan starpposmu analīzē, gan papildinātajā analīzē konstatēja būtiski ilgāku kopējo dzīvildzi grupā, kas lietoja Xofigo kopā ar vislabāko standarta aprūpi, salīdzinājumā ar pacientiem, kas lietoja placebo kopā ar vislabāko standarta aprūpi (skatīt 2. tabulu un 2. attēlu). Ar prostatas vēzi nesaistītu nāves gadījumu biežums placebo grupa bija augstāks (26/541, 4,8% Xofigo grupā un 23/268, 8,6 % placebo grupā).

2. tabula. Dzīvildzes rezultāti III fāzes pētījumā ALSYMPCA

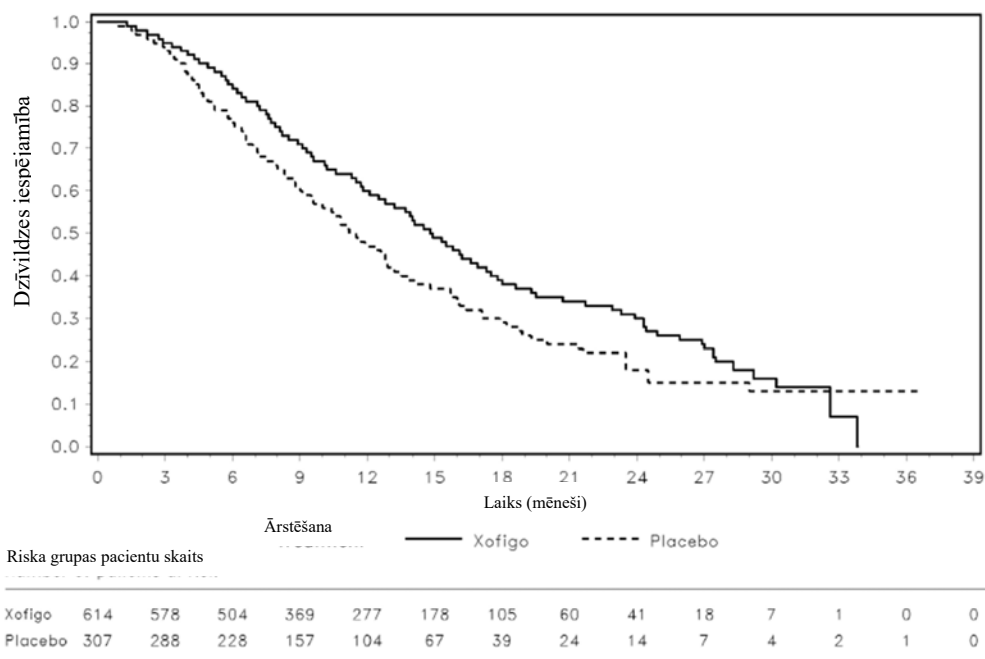
	Xofigo	Placebo
Starpposmu analīze	N = 541	N = 268
Nāves gadījumu skaits (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-vērtība ^a (divpusējā)	0,00185	
Papildinātā analīze	N = 614	N = 307
Nāves gadījumu skaits (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

TI = ticamības intervāls

^a Efektivitātes dēļ 3. fāzes pētījums ALSYMPCA tika pārtraukts pēc starpposmu analīzes. Tā kā papildinātās analīzes dati sniegti tikai aprakstošos nolūkos, p-vērtība nav norādīta.

^b Riska attiecība (Xofigo salīdzinājumā ar placebo) < 1 ir labvēlīga Xofigo.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes līknes pēc Kaplāna-Meijera analīzes (papildinātā analīze)



Starpposmu analīzē un papildinātajā analīzē tika konstatēta arī būtiska visu galveno sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanās Xofigo grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 3. tabulu). Iegūtos datus par laiku līdz SF progresēšanai apstiprināja statistiski ticamā priekšrocība attiecībā uz SF normalizēšanos un SF atbildes reakciju 12. nedēļā.

3. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji III fāzes pētījumā ALSYMPCA (starpposma analīze)

		Biežums [pacientu skaits (%)]		Laika līdz notikumam analīze (95% TI) [vidējais mēnešu skaits]			
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Riska attiecība < 1 ir labvēlīga Xofigo	p vērtība (aprakstošā analīze)
Simptomātisks skeleta sistēmas notikums (SSN)	SSN saliktais mērķa kritērijs^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NA) ^b	0,610 (0,461–0,807)	0,00046
	Ārējā apstarošana sāpju mazināšanai	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NA)	10,8 (7,9–NA)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Muguras smadzeņu kompresija	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NA	NA	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Ķirurģiska iejaukšanās	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NA	NA	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Kaulu lūzumi	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NA	NA	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
	Kopējā SF progresēšana^c	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NA	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
PSA progresēšana^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

SF = sārmainā fosfatāze; TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms; PSA = prostatas specifiskais antigēns; SSN = simptomātisks skeleta sistēmas notikums

a Definēts kā jebkura turpmāk minētā notikuma iestāšanās: ārējā apstarošana sāpju mazināšanai vai patoloģisks lūzums, vai muguras smadzeņu kompresija, vai ar audzēju saistīta ortopēdiska ķirurģiska iejaukšanās

b Nav aprēķināms nepietiekamā notikumu skaita dēļ attiecībā pret mediānu

c Definēts kā $\geq 25\%$ palielinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli/zemāko vērtību.

d Definēts kā $\geq 25\%$ palielinājums un absolūtās vērtības palielinājums par ≥ 2 ng/ml salīdzinājumā ar sākuma stāvokli/zemāko vērtību.

Apakšgrupu dzīvildzes analīze

Analizējot apakšgrupu dzīvildzi, apstiprinājās konsekvents dzīvildzes ieguvums Xofigo terapijas grupā, neatkarīgi no vienlaicīgas bisfosfonātu lietošanas randomizācijas brīdī un iepriekšējas docetaksela lietošanas.

III fāzes pētījumā ALSYMPCA statistiski nozīmīgs terapijas kopējais dzīvildzes ieguvums netika demonstrēts pacientu apakšgrupās, kuriem bija mazāk nekā 6 metastāzes (rādija–223 RA, salīdzinot ar placebo, bija 0,901; 95% TI [0,553–1,466], $p=0,674$) vai kopējā sārmainā fosfatāze (SF) sākuma stāvoklī < 220 U/L (RA 0,823; 95% TI [0,633–1,068], $p=0,142$). Tādēļ pacientiem ar zemu kaulu metastāžu osteoblastiskās aktivitātes līmeni var būt samazināta efektivitāte.

Dzīves kvalitāte

III fāzes pētījumā ALSYMPCA tika novērtēta ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (VSDK), izmantojot speciālas anketas: *EQ-5D* (vispārēja metode) un *FACT-P* (prostatas vēzim specifiska metode). Abās grupās novēroja dzīves kvalitātes zudumu. Salīdzinot ar placebo, Xofigo lietošana bija saistīta ar būtiski augstāku dzīves kvalitāti pētījuma laikā, nosakot *EQ-5D* lietderīguma indeksa punktu skaitu ($-0,040$ salīdzinājumā ar $-0,109$; $p = 0,001$), *EQ-5D* veselības stāvokļa punktu skaitu pēc paša pacienta aizpildītas vizuāli-analogās skalas (*Visual Analogue Scale – VAS*) ($-2,661$ salīdzinājumā ar $-5,860$; $p = 0,018$) un *FACT-P* kopējo punktu skaitu ($-3,880$ salīdzinājumā ar $-7,651$; $p = 0,006$), bet nesasniedza publicētās minimāli nozīmīgas atšķirības. Ir ierobežoti pierādījumi tam, ka VSDK zudums pārsniedz ārstēšanas periodu.

Sāpju mazināšana

III fāzes pētījuma ALSYMPCA Xofigo grupā iegūtie rezultāti par laiku līdz ārējai apstarošanai (ĀA) sāpju mazināšanai un fakts, ka mazāk pacientu ziņoja par kaulu sāpēm kā nevēlamu notikumu, liecina par pozitīvo ietekmi uz kaulu sāpēm.

Turpmāka ārstēšana ar citotoksiskām vielām

Pētījumā ALSYMPCA, kurā tika izmantota randomizācijas attiecība 2:1, 93 (15,5%) pacientu Xofigo grupā un 54 (17,9%) pacientu placebo grupā dažādos laika periodos pēc pēdējās ārstēšanas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju. Starp abām grupām nenovēroja atšķirības laboratoriskajos hematoloģiskajos rādītājos.

Vienlaicīga lietošana ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu

Xofigo, abiraterona acetāta un prednizona/ prednizolona vienlaicīgas terapijas uzsākšanas klīniskā efektivitāte un drošums tika noteikts randomizētā, placebo kontrolētā daudzcentru III fāzes pētījumā (ERA-223 pētījums) 806 ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ar metastāzēm kaulos. Šajā pētījumā tika priekšlaicīgi atklāta piederība pie noteiktas terapijas grupas, pamatojoties uz Neatkarīgo datu uzraudzības komitejas ieteikumu. Starpposma analīzes dati liecina, ka pacientiem, kuri lietoja Xofigo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizonu, palielinājās lūzumu biežums (28,6% pret 11,4%) un samazinājās kopējā dzīvildzes mediāna (30,7 mēneši pret 33,3 mēnešiem, RA 1,195, 95% TI [0,950 – 1,505], $p=0,13$), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/ prednizonu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Xofigo visās pediatriskās populācijas apakšgrupās visu stāvokļu ārstēšanā, tai skaitā ļaundabīgu audzēju (izņemot centrālās nervu sistēmas audzējus, hematopoētiskos un limfātisko audu audzējus) un multiplās mielomas audzēju ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējs ievads

Dati par farmakokinētiku, biosadalījumu un dozimetriju iegūti 3 I fāzes pētījumos. Dati par farmakokinētiku iegūti 25 pacientiem, kas lietoja aktivitātes devas diapazonā no 51 līdz 276 kBq/kg. Dati par farmakokinētiku, biosadalījumu un dozimetriju iegūti 6 pacientiem, kas divas reizes ar 6 nedēļu intervālu lietoja 110 kBq/kg aktivitātes devu, un 10 pacientiem, kas lietoja 55, 110 vai 221 kBq/kg aktivitātes devu.

Uzsūkšanās

Xofigo ievada intravenozas injekcijas veidā un tādējādi tā biopieejamība ir 100%.

Izklīde un uzkrāšanās orgānos

Pēc intravenozas injekcijas rādijs-223 ātri atstāj asins cirkulāciju un galvenokārt uzkrājas kaulos un kaulu metastāzēs vai izdalās zarnās.

Piecpadsmit minūtes pēc injekcijas apmēram 20% injicētās vielas atrodamas asinīs. Pēc 4 stundām apmēram 4% injicētās vielas atrodas asinīs, bet 24 stundās pēc injekcijas tās daudzums ir samazinājies līdz mazāk nekā 1%. Sadalījuma tilpums ir lielāks nekā asins tilpums, kas norāda par sadalījumu perifērajos nodalījumos.

10 minūtes pēc injekcijas aktivitāte tiek novērota kaulos un zarnās. 4 stundas pēc injekcijas vidējā procentuālā radioaktivitātes deva kaulos un zarnās bija atbilstoši apmēram 61% un 49%.

Citos orgānos, piemēram, sirdī, aknās, nierēs, urīnpūslī un liesā, 4 stundas pēc injekcijas nenovēroja būtisku uzkrāšanos.

Biotransformācija

Rādijs-223 ir izotops, kas noārdās un netiek metabolizēts.

Eliminācija

Galvenais eliminācijas ceļš no organisma ir izdalīšanās ar fēcēm. Apmēram 5% izdalās ar urīnu, un nav iegūti pierādījumi par hepatobiliāro izdalīšanos.

Veicot visa ķermeņa mērījumus 7 dienas pēc injekcijas (pēc sabrukšanas korekcijas), konstatēts, ka vidēji 76% no ievadītās vielas ir izdalījusies no organisma. Rādija-223 dihlorīda eliminācijas ātrumu no kuņģa-zarnu trakta ietekmē lielā zarnu tranzīta ātruma variabilitāte populācijā – vēdera izejas normas diapazons ir no vienas reizes dienā līdz vienai reizei nedēļā.

Linearitāte/nelinearitāte

Analizētajā aktivitātes devu (diapazonā no 51 līdz 276 kBq/kg) novēroja lineāru rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Xofigo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām galvenā atradne bija samazināts ķermeņa masas pieaugums, hematoloģiskas izmaiņas, samazināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā un mikroskopiskas izmaiņas kaulu smadzenēs (hematopoēzes šūnu izsīkums, fibroze), liesā (sekundāra hematopoēze ārpus kaulu smadzenēm) un kaulos (osteocītu, osteoblastu, osteoklastu izsīkums, fibrozi kaulu bojājumi, pārtraukumi/dezorganizācija epifizārajās/augšanas plātnītēs). Šī atradne bija saistīta ar starojuma izraisītiem hematopoēzes traucējumiem un osteogēnēzes palēnināšanos, un to novēroja, sākot ar zemāko aktivitātes devu 22 kBq uz ķermeņa masas kg (deva, kas atbilst 0,4 daļai no klīniski ieteicamās devas).

Suņiem hematoloģiskas izmaiņas novēroja, sākot ar zemāko aktivitātes devu – 55 kBq/kg, kas ir klīniski ieteicamā deva. No devas atkarīgu mielotoksicitāti novēroja suņiem pēc rādija-223 dihlorīda 497 kBq uz ķermeņa masas kg vienreizējas ievadīšanas (9 reizes lielāka aktivitātes deva par klīniski ieteicamo).

Pēc atkārtotas klīniski rekomendētās 55 kBq/kg aktivitātes devas lietošanas vienu reizi 4 nedēļās 6 mēnešus diviem suņiem attīstījās iegurnā kaulu lūzumi bez dislokācijas. Sakarā ar dažādas pakāpes citas lokalizācijas trabekulāro kaulu osteolīzi ārstētajiem dzīvniekiem nevar izslēgt spontānus lūzumus sakarā ar osteolīzi. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Suņiem novēroja tīklenes atslāņošanās pēc vienreizējas aktivitātes devas 166 un 497 kBq uz ķermeņa masas kg ievadīšanas (3 un 9 reizes lielāka deva par klīniski ieteicamo), bet šādu atradni nenovēroja pēc klīniski ieteicamās aktivitātes devas – 55 kBq uz ķermeņa masas kg ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās 6 mēnešus ilgi. Nav zināms precīzs tīklenes atslāņošanās veidošanās mehānisms, bet literatūrā aprakstīts, ka rādijs īpaši uzkrājas suņu acs *tapetum lucidum*. Tā kā cilvēkiem nav *tapetum lucidum*, šīs atradnes klīniskā nozīme cilvēkam nav skaidra. Klīniskajos pētījumos nav ziņots par tīklenes atslāņošanās gadījumiem.

Orgānos, kas iesaistīti rādija-223 dihlorīda izvadīšanā, nav novērotas histoloģiskas izmaiņas.

Žurkām 7-12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas, lietojot klīniski būtiskas devas, novērotas osteosarkomas – blakusparādība, kas raksturīga radionukleīdiem, kas uzkrājas kaulos. Osteosarkomas nenovēroja pētījumos ar suņiem. Xofigo klīniskajos pētījumos netika ziņots par osteosarkomas gadījumiem. Šobrīd nav zināms osteosarkomas veidošanās risks pacientiem, kas saņem rādiju-223. Ilgākā (no 12 līdz 15 mēnešiem) toksicitātes pētījumā žurkām ziņots arī par cita veida, ne osteosarkomu, neoplastiskām izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Embriotoksicitāte/reproduktīvā toksicitāte

Pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti. Kopumā radionukleīdi ietekmē reproduktivitāti un attīstību.

Pēc vienreizējas rādija-223 dihlorīda devas ≥ 2270 kBq ķermeņa masas kg (≥ 41 reizi lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas dažos žurku tēviņu sēklinieku sēklas kanāliņos konstatēja nelielu skaitu patoloģisku spermatozoīdu. Šķiet, ka savādāk sēklinieki darbojas normāli, un sēklinieku piedēkļos konstatēja normālu spermatozoīdu sastāvu. Pēc vienreizējas vai atkārtotas rādija-223 dihlorīda devas ≥ 359 kBq/ķermeņa masas kg ($\geq 6,5$ reizes lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas žurku mātītēm konstatēja dzemdes polipus (endometrija stroma).

Tā kā rādij-223 izplatās galvenokārt kaulos, iespējamā toksiskā ietekme uz vīriešu gonādām vēža pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ir ļoti neliela, bet to nevar izslēgt (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Xofigo mutagenitātes un kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Kopumā radionukleīdiem piemīt genotoksiska un kancerogēna iedarbība.

Drošuma farmakoloģija

Pēc vienreizējas aktivitātes devas no 497 līdz 1100 kBq ķermeņa masas kg (no 9 [suņi] līdz 20 [žurkas] reizēm lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas nenovēroja būtisku iedarbību uz dzīvībai svarīgo orgānu sistēmām, t.i., kardiovaskulāro sistēmu (suņi), elpošanas vai centrālo nervu sistēmu (žurkas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām
Nātrijs citrāts
Nātrijs hlorīds
Sālsskābe, atšķaidīta

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

28 dienas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Radiofarmaceitiski līdzekļi jāuzglabā atbilstoši valsts noteikumiem par radioaktīvo materiālu uzglabāšanu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains I klases stikla flakons, kas noslēgts ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni ar vai bez etilēntetrafluoroetilēna (ETFE) folijas pārklājumu, kas pārklāti ar alumīnija noslēgu un satur 6 ml šķiduma injekcijām.

Flakons tiek uzglabāts svina konteinerā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji brīdinājumi

Radiofarmaceitisko līdzekli drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai personas, kurām atļauts rīkoties ar radiofarmaceitiskiem preparātiem tiem speciāli paredzētā klīniskā vidē. Saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārsūtīšanu un iznīcināšanu regulē oficiālo kompetento iestāžu noteikumi un/vai atbilstošas licences.

Rīkojoties ar radiofarmaceitiskiem līdzekļiem, jāievēro gan radiācijas drošības, gan farmaceitiskās kvalitātes prasības. Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Pretradiācijas aizsardzība

Gamma starojums, kas izdalās rādija-223 un tā blakusproduktu sabrukšanas laikā, ļauj noteikt Xofigo radioaktivitāti un piesārņojumu, izmantojot standarta instrumentus.

Radiofarmaceitisko līdzekļu ievadīšana ir saistīta ar risku citām personām, ko rada starojums un ķermeņa šķidrumu piesārņojums, piemēram, urīna, feču vai atvemto masu izšķīstīšanās. Jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi atbilstoši valsts un vietējiem noteikumiem. Jāievēro piesardzība, rīkojoties ar materiāliem, piemēram, gultas veļu, jo tā nonāk kontaktā ar ķermeņa šķidrumiem. Lai gan rādija-223 galvenokārt izstaro alfa daļiņas, rādija-223 un tā radioaktīvo blakusproduktu izotopu sabrukšanas laikā veidojas gamma un beta starojums. Ārējais starojums, kas saistīts ar pacienta devu sagatavošanu, ir ievērojami mazāks salīdzinājumā ar starojumu, ko rada citi terapeitiskiem mērķiem paredzētie radiofarmaceitiskie preparāti, jo ievadītā radioaktivitāte parasti ir mazāka par 8 MBq. Tomēr, lai ievērotu ALARA („As Low As Reasonably Achievable” – tik maz, cik vien iespējams) principu un līdz minimumam samazinātu apstarošanu, ieteicams līdz minimumam samazināt starojuma zonā pavadīto laiku, pēc iespējas palielināt attālumu līdz starojuma avotiem un izmantot pietiekamus aizsargus.

Neizlietotie radiofarmaceitiskie līdzekļi vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem. Visi materiāli, kas izmantoti Xofigo sagatavošanā vai ievadīšanā, jāuzskata par radioaktīviem atkritumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/873/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013.gada 13. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Ņemot vērā klīniskos biosadalījuma datus, aprēķināta absorbētā starojuma deva. Absorbēto devu aprēķināšanai izmantota OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling* – orgānu līmeņa iekšējās devas novērtēšana/eksponenciālā modelēšana) – programmatūra, kurai par pamatu lietots medicīniskās iekšējās starojuma devas (*Medical Internal Radiation Dose* – MIRD) algoritms, ko plaši izmanto vispāratzītiem beta un gamma starojumu izstarojošiem radionukleīdiem. Novērtējot rādiju-223 – galvenokārt alfa daļiņas izstarojošu vielu, papildu aprēķini tika veikti zarnām, sarkanajām kaulu smadzenēm un kaulu/osteogēnēzes šūnām, lai nodrošinātu vislabāko iespējamo Xofigo absorbētās devas aprēķinu, ņemot vērā tā biosadalījumu un specifiskās īpašības (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Aprēķinātās absorbētā starojuma devas orgāniem

Mērķa orgāns	Alfa ¹ starojums (Gy/MBq)	Beta starojums (Gy/MBq)	Gamma starojums (Gy/MBq)	Kopējā deva (Gy/MBq)	Variācijas koeficients (%)
Virsnieres	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Galvas smadzenes	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Piena dziedzeri	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Žultspūšļa sienīņa	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
RZApD ² sienīņa	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Tievās zarnas sienīņa	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Kuņģa sienīņa	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
RZAuD ³ sienīņa	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Sirds sienīņa	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nieres	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Aknas	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Plaušas	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Muskuļi	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Olnīcas	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Aizkuņģa dziedzeris	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Sarkanās kaulu smadzenes	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogēnēzes šūnas	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Āda	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Liesa	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Sēklinieki	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Aizkrūts dziedzeris	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Vairogdziedzēris	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urīnpūšļa sienīņa	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Dzemde	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Viss ķermenis	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Tā kā vairumā analizēto mīksto audu rādija-223 uzkrāšanos nekonstatēja, tika noteikts, ka alfa starojums, kas veido daļu no kopējās orgāna devas, šiem orgāniem ir 0.

²RZApD: resnās zarnas apakšējā daļa

³RZAuD: resnās zarnas augšējā daļa

⁴ Absorbētās devas dati par plaušām ir pamatoti ar modeļa aprēķinu, izmantojot apkopotos datus par asins aktivitātes laiku visiem subjektiem

Xofigo klīniskajos pētījumos novērotās hematoloģiskās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības ir daudz retāk sastopamas un vieglākas, nekā varētu paredzēt, ņemot vērā aprēķinātās sarkano kaulu smadzeņu absorbētās devas. Tas varētu būt saistīts ar alfa daļiņu starojuma telpisko izplatīšanos, radot neviendabīgu starojuma devu sarkanajām kaulu smadzenēm.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms lietošanas zāles vizuāli jāpārbauda. Xofigo ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, un to nedrīkst lietot, ja redzamas krāsas izmaiņas, piemaisījumi vai konteinera bojājums.

Xofigo ir lietošanai gatavs šķīdums un to nedrīkst atšķaidīt vai sajaukt ar citiem šķīdumiem.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Konkrētajam pacientam ievadāmais tilpums jāaprēķina, ņemot vērā:

- pacienta ķermeņa masu (kg);
- devas līmeni (55 kBq/ kg ķermeņa masas);
- radiofarmaceitiskā līdzekļa radioaktivitātes koncentrāciju (1100 kBq/ml) atsaucē datumā. Atsaucē datums ir norādīts uz flakona un svina konteinera marķējuma;
- sabrukšanas korekcijas (SK) koeficientu, lai koriģētu fizikālo rādija-223 sabrukšanu. SK koeficientu tabula ir pievienota katram flakonam un ir daļa no bukleta (atrodas pirms lietošanas instrukcijas).

Radioaktivitātes līmeni iepildītajā tilpumā jāapstiprina, veicot mērījumu atbilstoši aktivitātes mērītājam.

Pacientam ievadāmo kopējo tilpumu aprēķina šādi:

$$\text{Ievadāmais tilpums (ml)} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{aktivitātes deva (55 kBq/kg ķermeņa masas)}}{\text{SK koeficients} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Visi neizlietotie radiofarmaceitiskie līdzekļi vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.

Sīkāka informācija par šo radiofarmaceitisko līdzekli ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvēģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
RAĪ vadīs randomizētu, atklātu IV fāzes daudzcentru pētījumu un iesniegs tā rezultātus atbilstoši saskaņotam protokolam, lai turpinātu izvērtēt rādija-223 efektivitāti un drošumu apstiprinātajā indikācijā, it īpaši lūzumu risku un metastāžu veidošanās risku orgānos un limfmezglos.	2026. g. 2. cet.
Protokolā jāiekļauj stratificēta pacientu randomizācija pēc kopējiem SF līmeņiem.	

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SVINA KONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xofigo 1100 kBq/ml šķīdums injekcijām
radii Ra 223 dichloridum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens ml šķīduma satur 1100 kBq rādija Ra 223 dihlorīda (radii Ra 223 dichloridum), kas atbilst 0,58 ng rādija-223 atsaucē datumā.
Viens flakons satur 6 ml šķīduma (6,6 MBq rādija-223 dihlorīda atsaucē datumā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām, nātrija citrāts, nātrija hlorīds, sāļsskābe. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ml

1100 kBq/ml plkst.12 (Centrāleiropas laiks) ref. datums: [DD/MM/GGGG]

6,6 MBq/flakonā plkst.12 (CET) ref. datums: [DD/MM/GGGG]

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jāuzglabā atbilstoši valsts noteikumiem par radioaktīvo materiālu uzglabāšanu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

[Bayer logotips]

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/873/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xofigo 1100 kBq/ml šķīdums injekcijām
radii Ra 223 dichloridum
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6 ml
6,6 MBq/flakonā plkst.12 (Centrāleiropas laiks) ref. datums: [DD/MM/GGGG]

6. CITA



[Bayer logo]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xofigo 1100 kBq/ml šķīdums injekcijām radii Ra 223 dichloridum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, kurš uzrauga procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xofigo un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xofigo ievadīšanas
3. Kā lietot Xofigo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xofigo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xofigo un kādam nolūkam tās/to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu rādija Ra 223 dihlorīdu (rādija-223 dihlorīds).

Xofigo lieto, lai ārstētu pieaugušos ar progresējošu pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas progresē pēc vismaz divām citām vēža terapijām (neņemot vērā terapijas samazinātu vīrišķo hormonu līmeņu uzturēšanai (hormonu terapija)), vai pieaugušos, kuri nav piemēroti nevienai citai vēža terapijai. Pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis ir prostatas (vīrieša reproduktīvās sistēmas orgāna) vēzis, kas nereaģē uz ārstēšanu, kas samazina vīrišķos hormonus. Xofigo lietot tikai tad, ja slimība ir izplatījusies kaulos, bet nav zināms, ka tā izplatījusies uz citiem orgāniem un rada simptomus (piemēram, sāpes).

Xofigo satur nelielu daudzumu radioaktīvās vielas rādija-223, kas atdarina kalciju, kas ir kaulos. Kad pacientam ir veikta injekcija, rādija-223 nokļūst kaulos, kur vēzis ir izplatījies, un izstaro neliela darbības rādīusa radiāciju (alfa daļiņas), kas iznīcina apkārtējās audzēja šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Xofigo ievadīšanas

Xofigo nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:

- vienlaikus ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu (kas tiek lietoti kopā prostatas vēža ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xofigo ievadīšanas konsultējieties ar ārstu:

- Xofigo nedrīkst lietot kopā ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu iespējama palielināta kaulu lūzumu vai nāves riska dēļ. Turklāt nav skaidra Xofigo iedarbība, lietojot to kopā ar citām zālēm prostatas vēža ārstēšanai. Ja Jūs jau lietojat kādas no šīm zālēm, izstāstiet to savam ārstam;
- ja plānojat lietot Xofigo pēc terapijas ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu, pirms Xofigo terapijas sākšanas Jums jāgaida 5 dienas;
- ja pēc ārstēšanas ar Xofigo plānojat lietot citu vēža terapiju, pirms terapijas sākšanas Jums jāgaida vismaz 30 dienas;
- Xofigo nav ieteicams, ja vēzis kaulos nerada simptomus, piemēram, sāpes.
- Xofigo var izraisīt asins šūnu skaita un trombocītu skaita samazināšanos. **Pirms ārstēšanas uzsākšanas un atkārtotas devas ievadīšanas ārsts veiks asins analīzes.** Atkarībā no analīžu rezultātiem ārsts izlems, vai var uzsākt ārstēšanu vai var turpināt ārstēšanu vai arī nepieciešams atlikt vai pārtraukt ārstēšanu.
- Ja Jums konstatēs **samazinātu asins šūnu veidošanos kaulu smadzenēs**, piemēram, ja iepriekš esat saņēmis ķīmijterapiju (citas zāles vēža šūnu iznīcināšanai) un/vai staru terapiju, var tikt uzskatīts, ka Jums ir augstāks risks un ārsts ievēros piesardzību Xofigo lietošanas laikā;
- ja Jums audzējs ir plaši izplatījies kaulos, visticamāk Jums varētu būt samazināts asins šūnu un trombocītu skaits, tāpēc ārsts ievēros piesardzību Xofigo lietošanas laikā;
- ir pieejami ierobežoti dati, kas liecina, ka nav īpašas atšķirības asins šūnu ražošanā pacientiem, kuri pēc Xofigo saņemusi ķīmijterapiju, salīdzinot ar tiem, kuri Xofigo nesaņēma;
- nav datu par Xofigo lietošanu pacientiem ar **Krona slimību** (ilgtermiņa zarnu iekaisuma slimību) un **čūlaino kolītu** (ilgtermiņa resnās zarnas iekaisumu). Tā kā Xofigo izdalās ar fecēm, Jūsu akūta iekaisuma zarnu slimība var pasliktināties. Tāpēc, ja Jūs ciešat no šādiem stāvokļiem, Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Jūs varat tikt ārstēti ar Xofigo;
- ja Jums ir neārstēta **muguras smadzeņu kompresija** vai ja Jums veidojas muguras smadzeņu kompresija (spiediens uz muguras smadzeņu nerviem, ko izraisa audzējs vai cits bojājums), Jūsu ārsts vispirms ārstēs šo slimību, izmantojot standarta terapiju, un tikai pēc tam uzsāks vai turpinās ārstēšanu ar Xofigo;
- ja Jums ir **osteoporoze** vai zināms palielināts lūzumu risks (piemēram, **nesens kaula lūzums, trauslums**) vai arī Jūs lietojat vai esat lietojis **steroīdus** (piemēram, prednizonu/prednizolonu), pastāstiet par to ārstam. Jums var būt augstāks kaulu lūzumu risks. Jūsu ārsts var Jums izrakstīt zāles, lai pirms Xofigo terapijas sākšanas vai turpināšanas novērstu kaulu lūzumus;
- ja pirms Xofigo terapijas, tās laikā vai pēc terapijas Jums rodas **jaunas vai neraksturīgas sāpes vai pietūkums kaulu apvidū**, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir **kaula lūzums**, ārsts vispirms stabilizēs kaula lūzumu un tikai pēc tam uzsāks vai turpinās ārstēšanu ar Xofigo;
- ja pirms ārstēšanas ar Xofigo Jūs saņemat vai esat saņēmis **bisfosfonātus**, vai esat saņēmis ķīmijterapiju, izstāstiet to ārstam. Nevar tikt izslēgts **žokļa osteonekrozes** (miruši audi žokļa kaulā, ko galvenokārt novēro pacientiem, kuri ārstēti ar bisfosfonātiem) risks (skatīt 4.punktu);
- Xofigo lietošana palielina Jūsu kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža (galvenokārt kaulu vēža un leikozes) un iedzimtu defektu veidošanās risku. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem;

Pirms izlemt, vai Jūs varat lietot Xofigo, Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu kaulu veselību. Terapijas laikā un 2 gadus pēc Xofigo terapijas sākšanas Jūsu ārsts pastāvīgi uzraudzīs Jūsu kaulu veselību.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Xofigo

Mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm nav veikti.

Xofigo nedrīkst saņemt kopā ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu, jo var palielināties kaulu lūzumu vai nāves risks. Turklāt nav skaidra Xofigo iedarbība, lietojot to kopā ar citām sistēmiskām zālēm metastātiska prostatas vēža ārstēšanai. Ja Jūs jau lietojat kādu no šīm zālēm, pastāstiet par to ārstam.

Pastāstiet ārstam, ja pirms Xofigo terapijas lietojat vai esat lietojis bisfosfonātus vai citas zāles, lai aizsargātu kaulu veselību, vai steroīdus (piemēram, prednizonu/prednizolonu). Jums var būt augstāks kaulu lūzumu risks.

Ja Jūs lietojat kalciju, fosfātu un/vai D vitamīnu, Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs vai Jums šo vielu lietošana uz laiku jāpārtrauc, pirms uzsākat ārstēšanu ar Xofigo.

Nav datu par **Xofigo lietošanu vienlaicīgi ar ķīmijterapiju** (citām zālēm, kas iznīcina vēža šūnas). Xofigo un ķīmijterapijas vienlaicīga lietošana var turpināt asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Xofigo nav paredzēts lietošanai sievietēm, un to nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja Jums ir seksuālas attiecības ar sievieti, kurai varētu iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas ar Xofigo laikā un līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ieteicams lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Fertilitāte

Pastāv risks, ka starojums, ko rada Xofigo, var ietekmēt Jūsu sēkliniekus. Lūdzu, pajautāriet ārstam, kā tas var ietekmēt Jūs, it īpaši, ja plānojat nākotnē kļūt par tēvu. Iespējams, ka vēlēšities konsultēties par spermas konservēšanu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Xofigo varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Xofigo satur nātriju

Atkarībā no ievadītā tilpuma šīs zāles var saturēt līdz 54 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 2,7% ieteicamās maksimālās dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Xofigo

Tādu zāļu kā Xofigo lietošanu, sagatavošanu un iznīcināšanu regulē stingra likumdošana. Tās izmanto tikai īpaši uzraudzītās vietās. Šo radiofarmaceutisko līdzekli sagatavo un ievada tikai tādi cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to droši lietošanā. Šie cilvēki īpaši rūpējas par šī radiofarmaceutiskā līdzekļa drošu lietošanu, un viņi Jūs informēs par savu rīcību.

Ievadītā deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Ārsts, kas uzrauga procedūru, aprēķinās Jums nepieciešamo Xofigo daudzumu.

Ieteicamais ievadāmais daudzums ir 55 kBq (bekerels – vienība, ko izmanto radioaktivitātes apzīmēšanai) Xofigo uz vienu ķermeņa masas kilogramu.

Ja esat 65 gadus vecs vai vecāks vai ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Xofigo ievadīšana un procedūras veikšana

Xofigo tiks ievadīts lēni caur adatu vienā no Jūsu vēnām (intravenozi). Veselības aprūpes profesionālis pirms un pēc injekcijas izskalos intravenozās piekļuves līniju vai kanili ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Procedūras ilgums

Xofigo ievada vienu reizi 4 nedēļās, kopumā ievadot 6 injekcijas.

Nav pieejamu datu par ārstēšanas drošumu un efektivitāti, lietojot Xofigo vairāk kā 6 injekcijas.

Pēc Xofigo ievadīšanas

Piesardzība jāievēro rīkojoties ar materiāliem, piemēram, gultas veļu, kad tie nonāk kontaktā ar ķermeņa šķidrumiem (piemēram, urīnu, fēcēm, atvemto masu u.c.). Xofigo izdalās galvenokārt ar fēcēm. Ārsts Jums pateiks, ja pēc šo zāļu ievadīšanas būs nepieciešams ievērot īpašus piesardzības pasākumus. Jautājumu gadījumā sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Xofigo vairāk nekā noteikts

Pārdozēšana ir maz ticama.

Tomēr, ja notiks nejauša pārdozēšana, ārsts uzsāks atbilstošu balstterapiju un pārbaudīs, vai nav radušās asins šūnu skaita izmaiņas vai kuņģa zarnu trakta simptomi (piemēram, caureja, slikta dūša, vemšana).

Ja Jums ir kādi jautājumi par Xofigo lietošanu, lūdzu, jautājiel ārstam, kurš uzrauga procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja Xofigo, bija šādas:

- **samazināts trombocītu skaits** (trombocitopēnija);
- **balto asins šūnu neitrofilu skaita samazināšanās** (neitropēnija, var paaugstināt infekciju risku).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt šādus simptomus, jo tie var liecināt par trombocitopēniju vai neitropēniju (skatīt iepriekš):

- **neparasta zilumu veidošanās;**
- stiprāka nekā parasti **asiņošana** pēc traumas;
- **drudzis;**
- vai ja Jums šķiet, ka bieži slimojat ar **infekcijām**.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un katras injekcijas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnu un trombocītu skaitu (skatīt arī 2. punktu).

Pacientiem, kas lieto Xofigo, **visbiežāk novērotas šādas blakusparādības** (ļoti bieži [var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem]):

- **caureja, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana un trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits), un kaulu lūzumi.**

Dehidratācijas risks: pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no sekojošiem simptomiem: reibonis, pastiprināta slāpju sajūta, samazināta urinācija vai sausa āda, jo tie visi var būt dehidratācijas simptomi. Ir svarīgi izvairīties no dehidratācijas, dzerot daudz šķidruma.

Turpmāk minētas citas iespējamās blakusparādības atkarībā no sastopamības biežuma:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- balto asins šūnu neitrofilu skaita samazināšanās (neitropēnija, var paaugstināt infekciju risku);
- sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, ādas apsārtums [eritēma], sāpes un pietūkums).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu limfocītu skaita samazināšanās (limfopēnija);
- novājināti kauli (osteoporoze).

Xofigo lietošana palielina Jūsu kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža (galvenokārt kaulu vēža un leikozes) un iedzimtu defektu veidošanās risku. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem.

Kontaktējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās sāpes, pietūkums vai nejutīgums žoklī, „smaga žokļa” sajūta vai Jums izkrīt zobs. *Žokļa osteonekrozes* gadījumus (miruši audi žokļa kaulā, ko galvenokārt novēro pacientiem, kuri ārstēti ar bisfosfonātiem) var novērot pacientiem, kuri ārstēti ar Xofigo. Visos gadījumos to novēroja pacientiem, kuri saņēma bisfosfonātus pirms terapijas vai vienlaikus ar Xofigo terapiju un ķīmijterapiju pirms Xofigo terapijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xofigo

Jums nevajadzēs uzglabāt šīs zāles. Par šo zāļu uzglabāšanu atbild speciālisti, un tās tiek uzglabātas speciālās telpās. Radiofarmaceitisko līdzekļu uzglabāšana notiks atbilstoši valsts noteikumiem par radioaktīvo materiālu uzglabāšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Xofigo nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un uz svina konteinerā.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Xofigo nedrīkst lietot, ja ir pamanāmas krāsas izmaiņas, piemaisījumi vai konteinerā bojājumi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xofigo satur

Aktīvā viela ir: rādija Ra 223 dihlorīds (rādija-223 dihlorīds).

Viens ml šķīduma satur 1100 kBq rādija-223 dihlorīda, kas atbilst 0,58 ng rādija-223 atsaucē datumā.

Viens flakons satur 6 ml šķīduma (6600 kBq rādija-223 dihlorīda atsaucē datumā).

Citas sastāvdaļas ir: ūdens injekcijām, nātrijs citrāts, nātrijs hlorīds un atšķaidīta sālsskābe (sīkāku informāciju par nātriju skatīt 2. punkta beigās).

Xofigo ārējais izskats un iepakojums

Xofigo ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām. Tas tiek piegādāts bezkrāsainā stikla flakonā, kas noslēgts ar pelēku gumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu. Flakons satur 6 ml šķīduma. Tas tiek uzglabāts svina konteinerā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

Ražotājs

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norvēģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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: +31-23-799 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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Pilns Xofigo ZA ir drukātās instrukcijas beigu daļā kā noplēšams segments un tā mērķis ir sniegt veselības aprūpes speciālistiem cita veida papildu zinātnisku un praktisku informāciju par šī radiofarmaceitiskā līdzekļa ievadīšanu un lietošanu.