

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xofigo 1100 kBq/ml soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

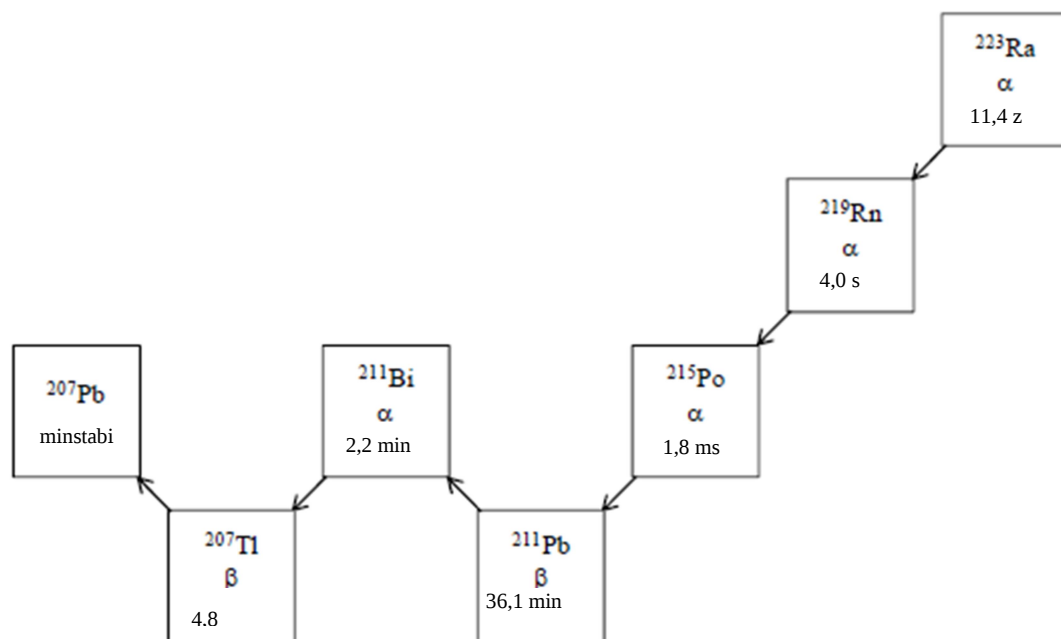
Fiecare ml de soluție conține diclorură de radium-223 (diclorură de radium-223) 1100 kBq, care corespunde la 0,58 ng de radium-223 la data de referință. Radiumul este prezent în soluție sub formă de ion liber.

Fiecare flacon conține 6 ml soluție (6,6 MBq diclorură de radium-223 la data de referință).

Radium-223 este un emițător de particule alfa cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11,4 zile. Activitatea specifică a radiumului-223 este de 1,9 MBq/ng.

Dezintegrarea în șase etape a radiumului-223 în plumb-207 are loc prin intermediul elementelor fiice cu durată de viață scurtă și se asociază cu emisii de radiații alfa, beta și gama cu energii diferite și probabilitate de emisie. Frațiunea de energie emisă din radium-223 și din elementele fiice ale acestuia sub formă de particule alfa este de 95,3% (interval de energie cuprins între 5,0-7,5 MeV). Frațiunea emisă sub formă de particule beta este de 3,6% (energiile medii sunt cuprinse între 0,445 MeV și 0,492 MeV) și frațiunea emisă sub formă de radiații gama este de 1,1% (interval de energie cuprins între 0,01-1,27 MeV).

Figura 1: Lanțul de dezintegrare pentru radium-223 cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și modul de dezintegrare:



Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 0,194 mmol (echivalent cu 4,5 mg) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție izotonică limpede, incoloră, cu pH-ul cuprins între 6,0 și 8,0.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Xofigo în monoterapie sau în asociere cu un analog al hormonului luteinizant (LHRH) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (CPmRC), cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerele cunoscute, în evoluție după cel puțin două linii anterioare de terapie sistemică pentru CPmRC (altele decât analogi ai LHRH) sau neeligibili pentru niciun tratament sistemic disponibil pentru CPmRC (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Xofigo trebuie administrat numai de către persoane autorizate în manipularea preparatelor radiofarmaceutice în clinici destinate acestui scop (vezi pct. 6.6), și după evaluarea pacientului de către un medic calificat.

Doze

Doza de Xofigo este de 55 kBq radioactivitate pe kg greutate corporală, administrat la interval de 4 săptămâni, totalizând 6 injecții.

Siguranța și eficacitatea Xofigo pentru mai mult de 6 injecții nu au fost studiate.

Pentru detalii privind calcularea volumului care trebuie administrat, vezi pct. 12.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În cadrul studiului de fază III nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (cu vârsta < 65 ani).

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Xofigo la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate.

Deoarece radiu-223 nu este metabolizat pe cale hepatică și nici nu se elimină prin bilă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să afecteze farmacocinetica diclorurii de radiu-223.

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

În cadrul studiului de fază III nu s-au observat diferențe relevante în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [CLCR]: 50-80 ml/min) și la cei cu funcție renală normală. Sunt disponibile date limitate pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (CLCR: 30 până 50 ml/min). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală severă (CLCR < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu final.

Cu toate acestea, având în vedere faptul că excreția urinară este minimă iar calea principală de eliminare este prin materii fecale, nu se anticipează ca insuficiența renală să afecteze farmacocinetica diclorurii de raniu-223.

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a Xofigo la copii și adolescenți pentru indicația de cancer de prostată.

Mod de administrare

Xofigo este destinat utilizării pe cale intravenoasă. Acesta trebuie administrat prin injecție lentă (în general timp de până la 1 minut).

Linia sau canula de acces intravenos trebuie spălată cu soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte și după injectarea Xofigo.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind utilizarea medicamentului, vezi pct. 6.6 și 12.

4.3 Contraindicații

Administrarea Xofigo concomitent cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon este contraindicată (vezi secțiunea 4.4).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă cu abirateronă și prednison/prednisolon sau cu terapii antineoplazice sistemice, altele decât analogi ai LHRH.

O analiză interimară dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, diagnosticați cu cancer de prostată rezistent la castrare, asimptomatici sau ușor simptomatici și boală progresivă cu metastaze osoase, a evidențiat o creștere a riscului de fracturi și o tendință de mortalitate crescută în rândul pacienților cărora li s-a administrat Xofigo concomitent cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo concomitent cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon (vezi pct. 5.1)

Ca urmare, Xofigo este contraindicat în combinație cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon (vezi pct. 4.3).

Siguranța și eficacitatea administrării Xofigo concomitent cu terapii antineoplazice, altele decât analogi ai LHRH, nu au fost stabilite; este posibil un risc crescut de mortalitate și de fracturi. Prin urmare, asocierea dintre raniu-223 și alte terapii antineoplazice sistemice, altele decât analogi ai LHRH, nu este recomandată.

Datele privind o perioadă de siguranță după care Xofigo poate fi administrat după tratamentul cu abirateronă acetat în asociere cu prednison/prednisolon și invers sunt limitate. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Xofigo și al abirateronei, se recomandă ca tratamentul ulterior cu Xofigo să nu fie inițiat timp de cel puțin 5 zile după administrarea ultimei doze de abirateronă acetat în asociere cu prednison/prednisolon. Tratamentul antineoplazic sistemic ulterior nu trebuie inițiat timp de cel puțin 30 zile după administrarea ultimei doze de Xofigo.

Tratamentul pacienților cu metastaze osoase asimptomatice sau ușor simptomatice

A fost observat un risc crescut de deces și de fracturi în cadrul unui studiu clinic în care Xofigo a fost asociat tratamentului cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare asimptomatici sau ușor simptomatici.

Beneficiul tratamentului cu Xofigo la pacienții adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare și metastaze osoase exclusiv asimptomatice nu a fost stabilit. Prin urmare, utilizarea Xofigo nu este recomandată pentru tratamentul adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare și metastaze osoase exclusiv asimptomatice. La pacienții adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare și metastaze osoase ușor simptomatice, beneficiul tratamentului trebuie evaluat cu atenție în vederea depășirii riscurilor, ținând cont de faptul că este probabil necesară o activitate osteoblastică crescută pentru beneficiul tratamentului (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu număr redus de metastaze osoase osteoblastice

În studiile clinice, pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase au prezentat un risc crescut de fracturi și nu au prezentat un beneficiu semnificativ statistic de supraviețuire. De asemenea, o analiză prespecificată de subgrup a arătat că supraviețuirea globală nu s-a îmbunătățit semnificativ la pacienții cu o valoare totală FAL < 220 U/l. Prin urmare, la pacienții cu un număr redus de metastaze osoase osteoblastice, radiu-223 nu este recomandat (vezi pct. 5.1).

Supresia măduvei osoase

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Xofigo s-a raportat supresia măduvei osoase, în mod deosebit trombocitopenie, neutropenie, leucopenie și pancitopenie (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, evaluarea hematologică a pacienților trebuie efectuată în momentul inițial și înaintea fiecărei doze de Xofigo. Înaintea primei administrări, numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl. Înaintea administrărilor ulterioare, NAN trebuie să fie $\geq 1,0 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. În cazul în care nu apare nicio revenire a acestor valori în interval de 6 săptămâni după ultima administrare a Xofigo, în pofida asigurării standardului de îngrijire, tratamentul ulterior cu Xofigo trebuie continuat numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Se impune prudență la pacienții la care există dovezi privind compromiterea rezervei de măduvă osoasă, de exemplu după chimioterapie citotoxică și/sau radioterapie anterioară (EBRT) sau la pacienții cu cancer de prostată cu infiltrare avansată difuză la nivel osos (EOD4; “superscan”). La acești pacienți a fost observată, în studiul clinic de fază III, o incidență crescută a reacțiilor adverse hematologice cum sunt neutropenia și trombocitopenia (vezi pct. 4.8).

Nu a fost stabilită eficacitatea și siguranța chimioterapiei citotoxice efectuată după tratamentul cu Xofigo. Datele limitate disponibile indică faptul că pacienții la care s-a administrat tratament cu Xofigo au un profil hematologic comparabil cu pacienții care au urmat chimioterapie după placebo (vezi de asemenea pct. 5.1).

Boala Crohn și colita ulcerativă

Siguranța și eficacitatea Xofigo la pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă nu au fost studiate. Deoarece Xofigo este eliminat pe cale fecală, radiațiile emise pot duce la agravarea bolii inflamatorii intestinale acute. La pacienții cu boli intestinale inflamatorii acute Xofigo trebuie administrat numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Compresia măduvei spinării

La pacienții cu compresie a măduvei spinării iminentă sau stabilizată, netratată, înaintea începerii sau reluării tratamentului cu Xofigo trebuie finalizat tratamentul standard de îngrijire, conform indicațiilor clinice.

Fracturi osoase

Xofigo crește riscul de fracturi osoase. În cadrul unui studiu clinic, asocierea de Xofigo la tratamentul cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon a crescut incidența fracturilor de aproximativ trei ori în

grupul de tratament cu Xofigo (vezi pct. 4.8 și 5.1). Riscul crescut de fracturi a fost observat în special la pacienții cu antecedente de osteoporoză și la pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase. Se consideră că Xofigo se acumulează în locurile cu turnover osos crescut, de exemplu localizările de boală osoasă degenerativă (osteoporoză) sau cu (micro)fractură recentă, crescând riscul de fracturi. Alți factori, cum este utilizarea concomitentă de steroizi, pot crește suplimentar riscul de fracturi.

Înainte de inițierea tratamentului cu radiu-223, trebuie evaluat cu atenție statusul osos (de ex. prin scintigrafie, măsurarea densității minerale osoase) și riscul inițial de fracturi al pacienților (de ex. osteoporoză, mai puțin de 6 metastaze osoase, tratament care crește riscul de fracturi, indice de masă corporală scăzut), iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție timp de cel puțin 24 luni. Trebuie avute în vedere măsuri preventive, de exemplu utilizarea de bifosfonați sau denosumab, înainte de inițierea sau reluarea tratamentului cu Xofigo (vezi pct. 4.8). La pacienții cu un risc inițial crescut de fracturi, beneficiul tratamentului trebuie evaluat cu atenție în vederea depășirii riscurilor. La pacienții cu fracturi osoase, stabilizarea ortopedică a fracturilor trebuie efectuată înaintea începerii sau reluării tratamentului cu Xofigo.

Osteonecroza maxilarului

La pacienții tratați cu bifosfonați și Xofigo nu poate fi exclus un risc crescut de dezvoltare a osteonecrozei maxilarului (ONM). Într-un studiu de fază III, au fost raportate cazuri de osteonecroză a maxilarului (ONM) la 0,67% dintre pacienții din grupul tratat cu Xofigo comparativ cu 0,33% din grupul pacienților (1/301) la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, toți pacienții cu ONM au fost expuși anterior sau concomitent la tratament cu bifosfonați (de exemplu acid zoledronic) și expuși anterior chimioterapiei (de exemplu docetaxel).

Tumori maligne secundare

Xofigo contribuie, în ansamblu, la expunerea de lungă durată a pacientului, la radiații cumulate. Prin urmare, expunerea de lungă durată la radiații cumulate poate fi asociată cu un risc crescut de cancer și defecte ereditare. Poate fi crescut, în special, riscul pentru osteosarcom, sindrom mielodisplazic și leucemii. Nu a fost raportat niciun caz de cancer indus de Xofigo în perioada studiilor clinice de urmărire cu durata de până la trei ani.

Toxicitate gastrointestinală

Xofigo crește incidența diareei, a stării de greață și a vărsăturilor (vezi pct. 4.8), ceea ce poate duce la deshidratare. Alimentarea pe cale orală și starea de hidratare a pacienților trebuie atent monitorizate. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului dacă prezintă diaree severă sau persistentă, greață, vărsături.

Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare sau hipovolemie trebuie tratați prompt.

Contracepția la bărbați

Din cauza efectelor potențiale asupra spermatogenezei, asociate cu iradierea, bărbaților li se recomandă să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de până la 6 luni după tratamentul cu Xofigo (vezi pct 4.6).

Excipienți

În funcție de volumul administrat, acest medicament conține sodiu, până la 54 mg (2,35 mmol) pe doză, echivalent cu 2,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile.

Deoarece interacțiunile cu calciul și fosfatul nu pot fi excluse, ar trebui să fie luată în considerare, cu câteva zile înaintea începerii tratamentului cu Xofigo, întreruperea tratamentului cu aceste substanțe și /sau vitamina D.

Administrarea concomitentă a chimioterapiei și a Xofigo poate avea efecte aditive asupra supresiei măduvei osoase (vezi pct. 4.4). Siguranța și eficacitatea administrării concomitente a chimioterapiei și a Xofigo nu au fost studiate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați

Nu s-au efectuat studii cu Xofigo asupra funcției de reproducere la animale.

Din cauza efectelor potențiale asupra spermatogenezei, asociate cu iradierea, bărbaților li se recomandă să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de până la 6 luni după tratamentul cu Xofigo.

Sarcina și alăptarea

Xofigo nu este indicat la femei. Xofigo nu trebuie administrat la femei care sunt sau ar putea fi gravide sau care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul Xofigo asupra fertilității.

Pe baza studiilor la animale, există un potențial risc privind faptul că iradierea în urma administrării Xofigo poate avea efecte toxice asupra gonadelor masculine și a spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Pacienții de sex masculin trebuie să se informeze în privința conservării spermei înaintea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xofigo nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general privind siguranța Xofigo se bazează pe datele provenite de la 600 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu Xofigo în cadrul studiului de fază III:

Reacțiile adverse la medicament observate **cel mai frecvent** ($\geq 10\%$) la pacienții cărora li s-a administrat Xofigo au fost diaree, greață, vărsături, trombocitopenie și fracturi osoase.

Cele mai grave reacții adverse la medicament au fost trombocitopenia și neutropenia (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate“ de mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament, observate în cazul administrării Xofigo, sunt prezentate în tabelul de mai jos (vezi Tabelul 1). Acestea sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Este utilizat termenul MedDRA cel mai adecvat pentru a descrie o anumită reacție adversă și sinonimele acesteia și afecțiunile asociate.

Reacțiile adverse la medicament, provenite din studiile clinice, sunt clasificate în funcție de frecvențele acestora. Frecvențele sunt definite astfel foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse la medicament raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu Xofigo

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	Neutropenie, Pancitopenie, Leucopenie	Limfopenie
Tulburări gastrointestinale	Diaree, Vărsături, Greață		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Fraktură osoasă		Osteoporoză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul de injectare	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Fracturi osoase

Xofigo crește riscul de fracturi osoase (vezi pct. 5.1). În studiile clinice, utilizarea concomitentă de bifosfonați sau denosumab a redus incidența fracturilor la pacienții tratați cu radiu-223 în monoterapie. Fracturile s-au produs timp de până la 24 luni după prima doză de radiu-223.

Trombocitopenia și neutropenia

Trombocitopenia (de toate gradele) a apărut la 11,5% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 5,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Trombocitopenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 6,3% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În general, frecvența trombocitopeniei de gradul 3 și 4 a fost mai scăzută la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior docetaxel (2,8% la pacienții tratați cu Xofigo față de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat anterior docetaxel (8,9% la pacienții tratați cu Xofigo față de 2,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Trombocitopenia (de toate gradele) a fost raportată la 19,6% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 6,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în timpul EOD4 ("superscan"). Trombocitopenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 5,9% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 6,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Neutropenia (de toate gradele) a fost raportată la 5% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Neutropenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 2,2% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În general,

frecvența neutropeniei de gradul 3 și 4 a fost mai scăzută la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior docetaxel (0,8% la pacienții tratați cu Xofigo față de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat anterior docetaxel (3,2% la pacienții tratați cu Xofigo față de 0,6% la pacienții cărora li s-a administrat placebo).

În cadrul unui studiu de fază I, valorile minime ale numărului de neutrofile și trombocite au apărut la 2-3 săptămâni după administrarea intravenoasă a unei doze unice de Xofigo.

Reacții la locul de injectare:

Reacțiile la locul de injectare de gradul 1 și 2, cum sunt eritemul, durerea și tumefacția, au fost raportate la 1,2% dintre pacienții tratați cu Xofigo și la 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Neoplasme maligne secundare

Xofigo contribuie la expunerea generală, de lungă durată, cumulativă la iradiere. Expunerea de lungă durată, cumulativă la iradiere poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a cancerului și cu defecte congenitale. În particular, poate fi crescut riscul pentru osteosarcom, sindrom mielodisplazic și leucemii.

Nu s-au raportat cazuri de cancer indus de Xofigo în timpul studiilor clinice de urmărire, cu durata de până la trei ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au existat raportări privind supradozajul accidental cu Xofigo în timpul studiilor clinice.

Nu există antidot specific. În cazul supradozajului accidental trebuie luate măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea efectelor toxice potențiale, hematologice și gastrointestinale.

Dozele unice de Xofigo conținând o activitate de până la 276 kBq pe kg greutate corporală au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază I și nu au fost observate efecte toxice care limitează doza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate radiofarmaceutice cu utilizare terapeutică, alte preparate radiofarmaceutice cu utilizare terapeutică, diferite preparate radiofarmaceutice cu utilizare terapeutică, codul ATC: V10XX03

Mecanism de acțiune

Xofigo este un preparat farmaceutic cu emisie de particule alfa.

Partea activă a izotopului radiu-223 (sub formă de diclorură de radiu-223) mimează acțiunea calciului și acționează selectiv asupra osului, în mod specific asupra zonelor cu metastaze osoase, prin formarea de complexe cu hidroxiapatita, o substanță minerală osoasă. Nivelul crescut al transferului liniar de energie al emițătorilor alfa (80 keV/ μ m) duce la o frecvență crescută a scindărilor ADN-ului bicatenar în celulele tumorale adiacente, ceea ce determină un efect citotoxic puternic. Efectele suplimentare asupra micromediului tumorii, inclusiv a osteoblastelor și a osteoclastelor, contribuie, de asemenea, la eficacitatea *in vivo*. Intervalul particulelor alfa din radiu-223 este sub 100 μ m (mai mic decât diametrele a 10 celule), ceea ce reduce la minim lezarea țesutului normal înconjurător.

Efecte farmacodinamice

Comparativ cu placebo, există o diferență semnificativă în favoarea Xofigo pentru toți cei cinci biomarkeri serici ai turnover-ului osos, studiați în cadrul unui studiu randomizat de fază II (markeri ai formării osului: fosfataza alcalină [FAL] osoasă, FAL totală și propeptida N-terminală a procologenui de tip I [PINP], markeri ai resorbției osoase: telopeptida C-terminală legată încrucișat a colagenului de tip I/ telopeptida C serică terminală a tipului I de colagen [S-CTX-I] și telopeptida C legată încrucișat a colagenului de tip I [ICTP]).

Electrofiziologia cardiacă / Prelungirea QT

Nu s-au observat efecte prelungite semnificative ale QTc după administrarea intravenoasă a Xofigo în comparație cu placebo într-un subgrup de 29 de pacienți din studiul de fază III (ALSYMPCA).

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clinică a Xofigo au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, cu doză multiplă, de fază III, multicentric (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) la pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare, cu metastaze osoase simptomatice. Pacienții cu metastaze viscerale și limfadenopatie malignă cu dimensiuni mai mari de 3 cm au fost excluși.

Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost supraviețuirea globală. Principalele criterii de evaluare secundare includ timpul până la evenimentele simptomatice apărute la nivelul scheletului osos (ESS), timpul până la progresia fosfatazei alcaline totale (ALF), timpul până la progresia antigenului specific prostatic (ASP), răspunsul ALF total și normalizarea ALF totală.

La data limită prestabilită pentru analiza intermediară (analiza de confirmare), un număr total de 809 pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 2:1, pentru a li se administra Xofigo 55 kBq/kg intravenos, la un interval de 4 săptămâni, timp de 6 cicluri (N=541) plus standardul maxim de îngrijire, sau placebo plus standardul maxim de îngrijire (N=268). Standardul maxim de îngrijire a inclus radioterapie locală cu iradiere externă, bifosonați, corticosteroizi, medicamente antiandrogenice, estrogeni, estramustină sau ketoconazol.

O analiză descriptivă actualizată privind siguranța și supraviețuirea globală a fost efectuată la 921 pacienți randomizați înaintea introducerii schemei terapeutice încrucișate (adică propunând pacienților din grupul cu placebo să li se administreze tratament cu Xofigo).

Caracteristicile demografice și cele privind afecțiunea inițială (populația din analiza intermediară) au fost similare între grupurile cu Xofigo și cele cu placebo și sunt prezentate mai jos pentru Xofigo:

- vârsta medie a pacienților a fost de 70 ani (cu intervale cuprinse între 49 și 90 ani).
- 87% dintre pacienții înrolați au avut un indice de performanță ECOG de 0-1.
- la 41% le-au fost administrați bifosonați.
- la 42% dintre pacienți nu le-a fost administrat anterior docetaxel, deoarece au fost considerați neeligibili sau au refuzat să li se administreze docetaxel.
- 46% dintre pacienți nu au avut durere sau au avut durere de gradul 1 pe scala OMS (asimptomatici sau cu simptomatologie ușoară) și 54% au avut durere de gradul 2-3 pe scala OMS.

- 16% dintre pacienți au avut <6 metastaze osoase, 44% dintre pacienți au avut între 6 și 20 metastaze osoase, 40% dintre pacienți au avut peste 20 de metastaze osoase sau au prezentat aspectul de captare crescută a substanței radiofarmaceutice la nivel osos („superscan“).

În timpul perioadei de tratament, la 83% dintre pacienți li s-au administrat agoniști ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) iar la 21% dintre pacienți s-au administrat concomitent medicamente antiandrogenice.

Rezultatele provenite atât din analiza intermediară cât și din cea actualizată au demonstrat că supraviețuirea globală a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-au administrat tratament cu Xofigo plus standardul maxim de îngrijire, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat placebo plus standardul maxim de îngrijire (vezi Tabelul 2 și Figura 2). O rată mai mare a deceselor, legate de alte tipuri de cancer decât cancerul de prostată, a fost observată în grupul de pacienți la care s-a administrat placebo (26/541, 4,8% la grupul de pacienți cu Xofigo comparativ cu 23/268, 8,6% la cei cu placebo).

Tabelul 2: Rezultatele privind supraviețuirea, provenite din studiul ALSYMPCA de fază III

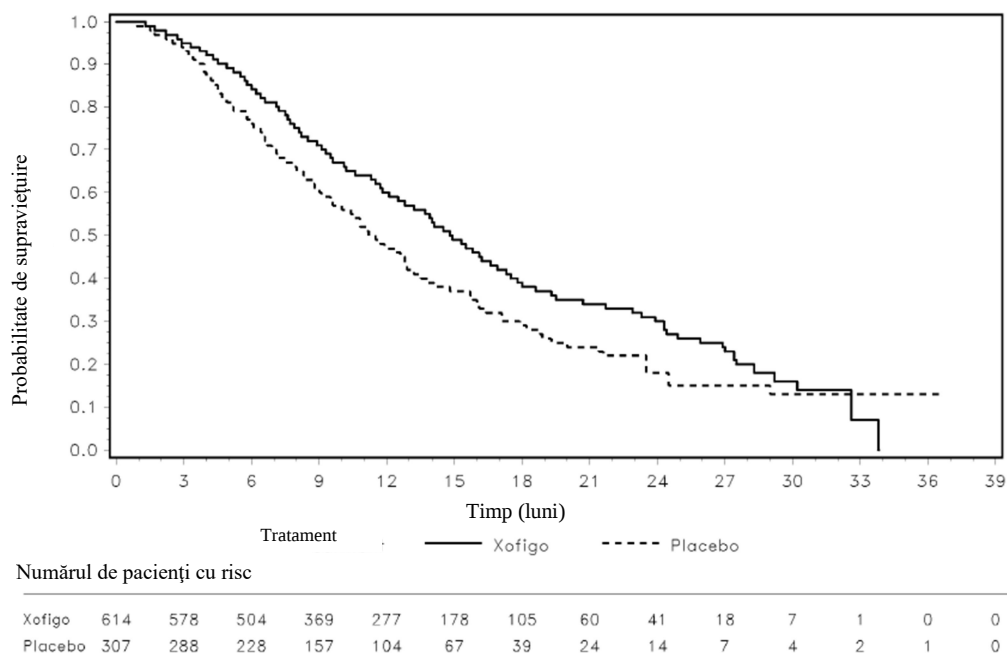
	Xofigo	Placebo
Analiza intermediară	N = 541	N = 268
Număr (%) de decese	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Supraviețuirea globală mediană (luni) (Î 95%)	14,0 (12,1-15,8)	11,2 (9,0-13,2)
Raportul riscului (HR) ^b (Î 95%)	0,695 (0,552-0,875)	
valoarea-p ^a (bilaterală)	0,00185	
Analiza actualizată	N = 614	N = 307
Număr (%) de decese	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Supraviețuirea globală mediană (luni) (Î 95%)	14,9 (13,9-16,1)	11,3 (10,4-12,8)
Raportul riscului (HR) ^b (Î 95%)	0,695 (0,581-0,832)	

Î = Interval de încredere

^a Studiul ALSYMPCA de fază 3 a fost oprit pentru eficacitate după analiza intermediară. Având în vedere faptul că analiza actualizată are numai scop descriptiv, valoarea-p nu este furnizată.

^b HR (Xofigo comparativ cu placebo) < 1 este în favoarea Xofigo.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (analiza actualizată)



Rezultatele analizei intermediare și cele ale analizei actualizate au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă în ceea ce privește principalele criterii de evaluare secundare în grupul cu Xofigo comparativ cu grupul cu placebo (vezi Tabelul 3). Datele privind timpul până la apariția evenimentului urmărit, referitoare la progresia valorilor FAL, au fost confirmate prin beneficiul, semnificativ statistic, în ceea ce privește normalizarea valorilor FAL și răspunsurile FAL în săptămâna 12.

Tabelul 3: Criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea, provenite din studiul ALSYMPCA de fază III (analiza intermediară)

		Incidență		Analiza timpului până la apariția evenimentului urmărit (Î 95%)			valoarea p
		[nr. (%) de pacienți]		[nr. median de luni]		Raportul riscului (HR) < 1 este în favoarea Xofigo	
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268		
Eveniment legat de scheletul osos (ESS)	Criteriul de evaluare final compus ESS^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
	Iradiere cu rază externă pentru ameliorarea durerii	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9-NE)	10,8 (7,9-NE) ^d	0,649 (0,483-0,871)	0,00375
	Compresia măduvei spinării	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223-0,877)	0,01647
	Intervenție chirurgicală	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267-2,398)	0,69041
	Fracturi osoase	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236-0,856)	0,01255
	Progresia valorilor FAL totale^b	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5-4,1)	0,162 (0,120-0,220)	< 0,00001
Progresia PSA^c		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

FAL = fosfatază alcalină; Î = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; PSA = antigen prostatic specific; ESS = eveniment legat de scheletul osos

a Definit prin apariția oricăruia dintre următoarele: radioterapie cu rază externă pentru ameliorarea durerii, sau fractură pe os patologic, sau compresie a măduvei spinării, sau intervenție chirurgicală ortopedică legată de tumoră

b Nu poate fi estimat din cauza evenimentelor insuficiente după mediană

c Definit printr-o creștere $\geq 25\%$ comparativ cu valoarea inițială/minimă (nadir).

d Definit printr-o creștere $\geq 25\%$ sau o creștere a valorii absolute ≥ 2 ng/ml comparativ cu valoarea inițială/minimă (nadir).

Analiza pe subgrupe cu privire la supraviețuire

Analiza pe subgrupe cu privire la supraviețuire a demonstrat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea în cazul tratamentului cu Xofigo, independent de administrarea concomitentă de bifosfonati în momentul randomizării și administrarea anterioară de docetaxel.

Nu a putut fi demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al tratamentului cu radiu-223, în ceea ce privește supraviețuirea globală în subgrupele de pacienți cu mai puțin de 6 metastaze (HR pentru radiu-223 față de placebo 0,901; Î 95% [0,553-1,466], $p=0,674$) sau cu valoarea inițială a fosfatazei alcaline totale (FAL) < 220 U/l (HR 0,823; Î 95% [0,633-1,068], $p=0,142$) în studiul de fază III ALSYMPCA. Prin urmare, este posibil ca eficacitatea să fie diminuată la pacienții cu un nivel scăzut de activitate osteoblastică determinat de metastazele osoase.

Calitatea vieții

Calitatea vieții privind starea de sănătate (*Health Related Quality of Life (HRQOL)*) a fost evaluată în cadrul studiului ALSYMPCA de fază III prin utilizarea unor chestionare specifice: EQ-5D (instrument generic) și FACT-P (instrument specific cancerului de prostată). Ambele grupuri au experimentat o scădere a calității vieții. Comparativ cu placebo, pe parcursul studiului, declinul în calitatea vieții a fost mai lent pentru Xofigo în timpul tratamentului, măsurat prin valoarea indicelui de utilitate EQ 5D (-0,040 comparativ cu -0,109; $p = 0,001$), comparativ cu scorul analog vizual al stării de sănătate (SVA) EQ-5D prin autoevaluare (-2,661 comparativ cu -5,860; $p=0,018$) și scorul total FACT-P (-3,880 comparativ cu -7,651; $p = 0,006$), dar nu a atins diferențele minime importante publicate. Există dovezi limitate care să arate că întârzierea în pierderea calității vieții privind starea de sănătate se extinde dincolo de perioada de tratament.

Ameliorarea durerii

Rezultatele provenite din studiul ALSYPMCA de fază III, cu privire la intervalul de timp până la administrarea radioterapiei prin iradiere externă (RTRE) pentru ameliorarea durerii și numărul mai mic de pacienți care au raportat durerea osoasă ca eveniment advers în grupul cu Xofigo, indică un efect pozitiv asupra durerii osoase.

Tratamentul ulterior cu substanțe citotoxice

În timpul studiului ALSYMPCA cu randomizare 2:1, la 93 (15,5 %) dintre pacienții din grupul cu Xofigo și la 54 (17,9 %) dintre pacienții cu placebo s-a administrat chimioterapie în diferite momente după ultimul tratament. Nu s-au evidențiat diferențe în ceea ce privește valorile analizelor de laborator hematologice între cele două grupuri.

Administrarea concomitentă cu abirateronă și prednison/prednisolon

Eficacitatea clinică și siguranța inițierii tratamentului concomitent cu Xofigo, abirateronă acetat și prednison/prednisolon au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază III, randomizat, controlat placebo (studiu ERA-223) efectuat la 806 pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, diagnosticați cu cancer de prostată rezistent la castrare, asimptomatici sau ușor simptomatici, cu metastaze osoase. Studiul a fost scos precoce din regimul orb, pe baza recomandării Comitetului Independent de Monitorizare a Datelor. La o analiză interimară, s-a observat o creștere a incidenței fracturilor (28,6% vs 11,4%) și o reducere a supraviețuirii globale mediane (30,7 luni față de 33,3 luni, HR 1,195, ÎI 95% [0,950-1,505], p=0,13) în rândul pacienților cărora li s-a administrat Xofigo concomitent cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo concomitent cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xofigo la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne (cu excepția tumorilor sistemului nervos central, a neoplasmelor hematopoietice și limfoide) și în tratamentul mielomului multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Introducere generală

Datele privind farmacocinetica, biodistribuția și dozimetria au fost obținute din 3 studii de fază I. Datele farmacocinetice au fost obținute de la 25 de pacienți cărora li s-au administrat doze cuprinse între 51 și 276 kBq/kg.

Datele privind farmacocinetica, biodistribuția și dozimetria au fost obținute de la 6 pacienți la o doză de 110 kBq/kg administrată în două prize, la un interval de 6 săptămâni și de la 10 pacienți la care s-a administrat o doză de 55 kBq/kg, 110 kBq/kg sau 221 kBq/kg.

Absorbție

Xofigo se administrează prin injecție intravenoasă și prin urmare are o biodisponibilitate de 100%.

Distribuție și captare în organe

După injectarea intravenoasă, radiu-223 este eliminat rapid din sânge și este încorporat în principal în os și la nivelul metastazelor osoase, sau se elimină la nivel intestinal.

După cincisprezece minute de la injectare, aproximativ 20% din radioactivitatea injectată a rămas în sânge. După 4 ore de la injectare, aproximativ 4% din radioactivitatea injectată a rămas în sânge,

scăzând la mai puțin de 1% după 24 ore de la injectare. Volumul de distribuție a fost mai mare decât volumul sanguin, ceea ce indică distribuția în compartimentele periferice.

La 10 minute după injectare, radioactivitatea a fost observată la nivelul osului și intestinului. La 4 ore după injectare, procentul mediu al dozei radioactive prezente în os și intestin a fost de aproximativ 61 % și, respectiv, 49 %.

La 4 ore de la injectare nu s-a observat o captare semnificativă în alte organe, cum sunt inima, ficatul, rinichii, vezica urinară și splina.

Metabolizare

Radiu-223 este un izotop care se dezintegrează și nu este metabolizat.

Eliminare

Eliminarea prin materiile fecale este calea majoră de eliminare din organism. Aproximativ 5% se excretă prin urină și nu există dovezi privind eliminarea la nivel hepato-biliar.

Măsurătorile la nivelul întregului organism la 7 zile de la injectare (după efectuarea corecției pentru dezintegrare) au indicat faptul că o valoare mediană de 76% din radioactivitatea administrată a fost eliminată din organism. Rata de eliminare a diclorurii de radiu-223 din tractul gastrointestinal este influențată de variabilitatea crescută a frecvenței tranzitului intestinal la nivelul populației, cu un interval normal al evacuărilor intestinale de la o dată pe zi la o dată pe săptămână.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica diclorurii de radiu-223 a fost liniară în intervalul de activitate investigat (51 kBq/kg-276 kBq/kg).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xofigo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

În studiile privind toxicitatea după doze unice și repetate, constatările principale au fost creșterea ponderală redusă, modificările hematologice, scăderea concentrației serice a fosfatazei alcaline și aspectele microscopice la nivelul măduvei osoase (depleție a celulelor hematopoietice, fibroză), splinei (hematopoeză extra-medulară secundară) și osului (depleție a osteocitelor, osteoblaștilor, osteoclaștilor, leziuni fibro-osoase, dezintegrarea/dezorganizarea liniilor epifizare/de creștere). Aceste aspecte au fost corelate cu afectarea hematopoiezei, indusă de iradiere și reducerea osteogenezei și au început la cea mai scăzută doză de 22 kBq pe kg greutate corporală (de 0,4 ori doza recomandată clinic).

La câini, au fost observate schimbări hematologice începând cu cea mai mică radioactivitate de 55 kBq/kgc, doza recomandată clinic. Limitarea mielotoxicității după doză s-a văzut la câini după administrarea unei doze unice de 497 kBq diclorură de radiu-223 per kg greutate corporală (de 9 ori activitatea recomandată clinic).

După administrarea repetată a radioactivității recomandate clinic de 55 kBq pe kg greutate corporală o dată la 4 săptămâni timp de 6 luni, doi câini au dezvoltat fracturi pelvine fără deplasare. Din cauza osteolizei osului trabecular cu alte localizări osoase la animale tratate în diferite grade, în contextul osteolizei nu poate fi exclusă o fractură spontană. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Dezlipirea de retină a fost observată la câini după o injectare unică a unor activități de 166 kBq și 497 kBq pe kg greutate corporală (de 3 și, respectiv, de 9 ori doza recomandată clinic), dar nu după administrarea repetată a activității recomandate clinic de 55 kBq pe kg greutate corporală, la interval de 4 săptămâni, timp de 6 luni. Nu se cunoaște mecanismul exact de inducție al dezlipirii de retină, dar datele din literatura de specialitate sugerează că radiul este preluat în mod specific la nivelul *tapetum lucidum* al ochiului de câine. Având în vedere că *tapetum lucidum* nu este prezent la om, relevanța clinică la om a acestor descoperiri este incertă. Dezlipirea de retină nu a fost raportată în cadrul studiilor clinice.

Nu s-au observat modificări histologice în organele implicate în eliminarea diclorurii de radiu-223.

Osteosarcoamele, ca rezultat cunoscut al radionuclizilor care au ca organ țintă osul, au fost observate la doze relevante clinic, administrate la șobolan, la 7-12 luni după începerea tratamentului.

Osteosarcoamele nu au fost observate în studiile efectuate la câine. Nu au fost raportate cazuri de osteosarcom în cadrul studiilor clinice efectuate cu Xofigo. În prezent nu se cunoaște riscul apariției osteosarcoamelor la pacienții expuși la radiu-223. Prezența modificărilor neoplazice, altele decât osteosarcomul, a fost de asemenea raportată în studiile de toxicitate de lungă durată (12-15 luni), efectuate la șobolan (vezi pct. 4.8).

Embriotoxicitatea / Toxicitate reproductivă

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării organelor. În general, radionuclizii induc efecte asupra funcției de reproducere și a dezvoltării organelor.

S-a observat un număr minim de spermatoците anormale în câțiva tubuli seminiferi în testiculele șobolanilor masculi după o administrare unică de diclorură de radiu-223 ≥ 2270 kBq/kg greutate corporală (≥ 41 ori activitatea recomandată clinic). Pe de altă parte, testiculele par să funcționeze normal iar epididimul a prezentat un conținut normal de spermatoците. La femelele de șobolan s-au observat polipi uterini (stromă endometrială) după o administrare unică sau repetată de diclorură de radiu-223 ≥ 359 kBq/kg greutate corporală ($\geq 6,5$ ori activitatea recomandată clinic).

Deoarece radiu-223 se distribuie în principal la nivel osos, riscul potențial de efecte toxice la nivelul gonadelor masculine la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare este foarte scăzut, dar nu poate fi exclus (vezi pct. 4.6).

Genotoxicitate / Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii privind potențialul mutagen și carcinogen al Xofigo. În general, radionuclizii sunt considerați a fi genotoxici și carcinogeni.

Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

Nu s-au observat efecte semnificative asupra sistemelor și organelor vitale, și anume asupra sistemelor cardiovascular (la câine), respirator sau nervos central (la șobolan), după administrarea unei doze unice cu activitate cuprinsă între 497 kBq și 1100 kBq pe kg greutate corporală (de 9 [la câine] până la 20 ori [la șobolan] activitatea recomandată clinic).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Citrăt de sodiu
Clorură de sodiu
Acid clorhidric, diluat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

28 de zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Modul de păstrare al medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, incoloră închis cu un dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, care poate fi sau nu învelit în folie de etilenă tetrafluoroetilenă (ETFE), ambele cu sigiliu din aluminiu, conținând 6 ml de soluție injectabilă.

Flaconul se păstrează într-un recipient din plumb.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni generale

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie să fie recepționate, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate în manipularea preparatelor radiofarmaceutice în clinici destinate acestui scop. Recepționarea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea Xofigo sunt supuse reglementărilor și/sau autorizărilor adecvate din partea organismelor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie manipulate de către utilizator într-o manieră care să satisfacă atât cerințele privind siguranța împotriva radiațiilor, cât și cele privind calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri adecvate privind asepsia.

Protecția împotriva radiațiilor

Radiația gamma asociată cu dezintegrarea radiului-223 și a elementelor fiice ale acestuia permite măsurarea radioactivității Xofigo și detectarea contaminărilor cu ajutorul unor instrumente standard.

Administrarea Xofigo este asociată cu riscuri potențiale din cauza iradierii sau contaminării cu lichide corporale cum sunt picăturile de urină, materiile fecale sau vărsăturile. Măsurile de precauție privind protecția împotriva radiațiilor trebuie întreprinse în conformitate cu reglementările naționale și locale. Trebuie avute în vedere măsuri de precauție atunci când se manipulează materiale, cum este lenjeria de pat, care vin în contact cu astfel de fluide corporale. Cu toate că radiul-223 este predominant un emițător de particule alfa, radiația gamma și beta este asociată cu dezintegrarea radiului-223 și a izotopilor radioactivi ai elementelor fiice ale acestuia. Expunerea la radiații externe, asociată cu manipularea dozelor pacientului, este considerabil mai mică în comparație cu alte preparate radiofarmaceutice administrate în scop terapeutic, deoarece radioactivitatea administrată va fi de obicei inferioară valorii de 8 MBq. Cu toate acestea, potrivit principiului „cel mai scăzut nivel rezonabil posibil” (“As Low As Reasonably Achievable” (ALARA)), pentru reducerea la minimum a expunerii la radiații se recomandă să se reducă la minimum timpul petrecut în zonele cu radiații, să se mărească la maximum distanța față de sursele de radiații și să se utilizeze o ecranare adecvată.

Orice medicament radiofarmaceutic neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Orice materiale utilizate în legătură cu prepararea sau administrarea Xofigo trebuie tratate ca materiale reziduale radioactive.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/873/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 noiembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Calcularea dozei de radiații absorbite a fost efectuată pe baza datelor de biodistribuție clinică. Calcularea dozelor absorbite a fost efectuată utilizând OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling) (Evaluarea dozei interne pentru organe/Modelare exponențială), un software pe baza algoritmului *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) (Doza de radiații interne medicale), utilizat pe scară largă pentru stabilirea radionuclizilor emițători de particule beta și gamma. Pentru radium-223, în principal un emițător de particule alfa, s-au efectuat ipoteze suplimentare pentru intestin, măduva roșie și/sau celule osoase/osteogenice, pentru calcularea dozelor absorbite maxime posibile pentru Xofigo, considerând biodistribuția și caracteristicile specifice ale acestuia (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Dozele calculate ale radiației absorbite la nivelul organelor

Organ țintă	Emisie de particule alfa ¹ (Gy/MBq)	Emisie de particule beta (Gy/MBq)	Emisie de particule gamma (Gy/MBq)	Doza totală (Gy/MBq)	Coefficient de variație (%)
Glande suprarenale	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Creier	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Sâni	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Peretele vezicii urinare	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Peretele PIIG ²	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Peretele intestinului subțire	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Peretele gastric	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Peretele PSIG ³	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Peretele inimii	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Rinichi	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Ficat	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Plămâni	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Mușchi	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovare	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Măduva roșie	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Celule osteogene	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Piele	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Splină	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testicule	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroidă	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Peretele vezicii urinare	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Uter	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Întregul organism	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Având în vedere că nu a fost absorbit radu-223 la nivelul majorității țesuturilor moi observate, contribuția emisiei de particule alfa la doza totală per organ a fost determinată a fi zero pentru aceste organe.

²PIIG: partea inferioară a intestinului gros

³PSIG: partea superioară a intestinului gros

⁴Datele despre dozele de absorbție pentru plămâni se bazează pe calculul derivat de la model, utilizând date despre activitatea din sânge colectate de la toți subiecții.

Reacțiile adverse hematologice la medicament, observate în cadrul studiilor clinice cu Xofigo, sunt mult mai reduse în ceea ce privește frecvența și severitatea, comparativ cu reacțiile anticipate din dozele absorbite calculate la nivelul măduvei roșii. Acest lucru poate fi asociat cu distribuția spațială a radiațiilor de particule alfa care determină o doză neuniformă de iradiere la nivelul măduvei roșii.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Acest medicament trebuie inspectat vizual înaintea utilizării. Xofigo este o soluție limpede, incoloră și nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificări de culoare, particule sau recipient defect.

Xofigo este o soluție pregătită pentru utilizare și nu trebuie diluat sau amestecat cu nicio altă soluție.

Fiecare flacon este de unică folosință.

Volumul care trebuie administrat pacientului trebuie calculat utilizând:

- Greutatea corporală a pacientului (kg)

- Doza (55 kBq/kg greutate corporală)
- Concentrația radioactivității medicamentului radiofarmaceutic (1100 kBq/ml) la data de referință. Data de referință este înscrisă pe eticheta flaconului și a recipientului din plumb.
- Factorul de corecție a dezintegrării (DK) pentru corectarea dezintegrării fizice a radiului-223. Pentru fiecare flacon este furnizat un tabel cu factorii DK, ca parte a broșurii (precedând prospectul).

Cantitatea de radioactivitate în volumul distribuit trebuie confirmată prin măsurarea cu ajutorul unui aparat corespunzător calibrat care măsoară radioactivitatea.

Volumul total care trebuie administrat pacientului se calculează după cum urmează:

$$\text{Volumul de administrat (ml)} = \frac{\text{Greutate corporală (kg)} \times \text{activitate (55 kBq/kg greutate corporală)}}{\text{Factor DK} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Orice medicament radiofarmaceutic neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații detaliate privind acest medicament radiofarmaceutic sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norvegia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele Periodice Actualizate privind Siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință a Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, precum și orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web European privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu de fază IV multicentric, randomizat, în regim deschis, în conformitate cu un protocol convenit, în vederea evaluării suplimentare a eficacității și a siguranței, în mod particular a riscului de apariție a fracturilor și de formare a metastazelor viscerale și nodale, pe care îl presupune radiul-223, în indicația autorizată. Protocolul trebuie să prevadă o randomizare stratificată a pacienților în funcție de nivelurile FAL totale.	T2 2026
DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu de biodistribuție de fază I, în conformitate cu un protocol convenit, în vederea evaluării suplimentare a corelării dintre anvergura bolii, doza și distribuția radiului-223 la nivelul metastazelor osoase comparativ cu localizările osoase afectate (de ex. osteoporoză) și comparativ cu structura osoasă normală.	T1 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT DIN PLUMB****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xofigo 1100 kBq/ml soluție injectabilă
diclorură de radium Ra 223

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține diclorură de radium 1100 kBq Ra 223 (diclorură de radium-223), corespunzând la 0,58 ng radium-223 la data de referință.
Fiecare flacon conține 6 ml de soluție (6,6 MBq diclorură de radium-223 la data de referință)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile, citrat de sodiu, clorură de sodiu, acid clorhidric. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 ml

1100 kBq/ml la 12 h (CET) la data de ref.: [ZZ/LL/AAAA]

6,6 MBq/flacon la 12 h (CET) la data de ref.: [ZZ/LL/AAAA]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrarea trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

[Sigla Bayer]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/873/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu se aplică.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu se aplică.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xofigo 1100 kBq/ml soluție injectabilă
diclorură de radium Ra 223
Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 ml
6,6 MBq/flacon la 12 h (CET) la data de ref.: [ZZ/LL/AAAA]

6. ALTE INFORMAȚII



[Bayer logo]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xofigo 1100 kBq/ml soluție injectabilă diclorură de radiu Ra 223

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului care supraveghează procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ și orice reacții adverse posibile nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xofigo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xofigo
3. Cum să utilizați Xofigo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xofigo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xofigo și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține substanța activă diclorură de radiu Ra 223 (diclorură de radiu-223).

Xofigo este utilizat pentru tratamentul adulților cu cancer de prostată avansat rezistent la castrare în evoluție după cel puțin alte două tratamente împotriva cancerului, în afară de tratamentele pentru menținerea nivelurilor reduse de hormon masculin (terapie hormonală) sau care nu pot urma niciun alt tratament împotriva cancerului. Cancerul de prostată rezistent la castrare este un tip de cancer de prostată (o glandă a sistemului reproducător masculin) care nu răspunde la tratamentul de scădere a nivelului de hormoni masculini. Xofigo este folosit numai când boala s-a răspândit la nivel osos dar nu se știe dacă s-a extins și la alte organe interne și provoacă simptome (de exemplu durere).

Xofigo conține cantități mici din substanța radioactivă radiu-223, ce imită calciul din oase. Când este injectat în corpul pacientului, radiu-223 ajunge în locurile în care cancerul s-a extins și emite radiații cu rază scurtă de acțiune (particule alfa) care distrug celulele tumorale din jur.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xofigo

Xofigo nu trebuie administrat

- în același timp cu abirateronă și prednison/prednisolon (care sunt utilizate împreună pentru tratamentul cancerului de prostată).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Xofigo, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Xofigo nu trebuie administrat în același timp cu abirateronă și prednison/prednisolon, din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi osoase sau deces. Suplimentar, există neclarități referitoare la efectele administrării Xofigo în același timp cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic. Dacă luați deja unul dintre aceste medicamente, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă intenționați să luați Xofigo după tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon, trebuie să așteptați 5 zile înainte de a începe tratamentul cu Xofigo.
- Dacă intenționați să luați alt tratament împotriva cancerului după tratamentul cu Xofigo, trebuie să așteptați cel puțin 30 zile înainte de a începe tratamentul.
- Xofigo nu este recomandat în cazul în care cancerul osos nu provoacă simptome, de exemplu durere.
- Xofigo poate duce la scăderea numărului de celule și de trombocite din sânge. **Înainte de începerea tratamentului și înaintea administrării oricărei doze ulterioare medicul vă va efectua analize de sânge.** În funcție de rezultatele acestor analize, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul poate fi început, continuat sau dacă este necesară amânarea sau întreruperea acestuia.
- În cazul în care aveți **o producție scăzută de celule sanguine în măduva osoasă**, de exemplu dacă vi s-a administrat anterior chimioterapie (alte medicamente pentru distrugerea celulelor canceroase) și/sau terapie cu radiații, ați putea prezenta un risc mare și medicul dumneavoastră vă va administra Xofigo cu prudență.
- În cazul în care tumora s-a răspândit extensiv la nivelul oaselor, sunteți mai susceptibili de a avea, de asemenea, scăderi ale celulelor din sânge și ale trombocitelor, astfel încât medicul dumneavoastră vă va administra Xofigo cu precauție.
- Datele limitate disponibile sugerează că nu există diferențe majore în producerea de celule din sânge la pacienții care au primit chimioterapie după tratamentul cu Xofigo comparativ cu cei care nu au primit Xofigo.
- Nu există date privind administrarea Xofigo la pacienții cu **boală Crohn** (o boală inflamatorie cronică a intestinului) și la cei cu **colită ulcerativă** (inflamația cronică a colonului). Deoarece Xofigo este eliminat prin materiile fecale, aceasta poate face ca boala acută intestinală inflamatorie să se agraveze. Prin urmare, dacă aveți aceste afecțiuni, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă puteți fi tratat cu Xofigo.
- Dacă prezentați **compresie a măduvei spinării** pentru care nu vi s-a administrat tratament, sau dacă se consideră că există posibilitatea de apariție a compresiei măduvei spinării (presiune asupra nervilor măduvei spinării care poate fi provocată de o tumoră sau de alte leziuni), medicul dumneavoastră vă va administra mai întâi tratamentul standard pentru această afecțiune, înainte de a începe sau de a continua tratamentul cu Xofigo.
- Dacă aveți **osteoporoză** sau un risc crescut cunoscut de fracturi (de ex. **fractură osoasă recentă, fragilitate**) sau dacă luați sau ați luat **steroidi** (de ex. prednison/prednisolon), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil să prezentați un risc mai mare de fracturi osoase. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru prevenirea fracturilor osoase înainte de începerea sau continuarea tratamentului cu Xofigo.
- Dacă manifestați orice **durere nouă sau neobișnuită** sau **umflare în regiunea oaselor** înainte, în timpul sau după tratamentul cu Xofigo, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți o **fractură osoasă**, medicul dumneavoastră va stabili mai întâi osul fracturat, înainte de a începe sau de a continua tratamentul cu Xofigo.
- Dacă anterior tratamentului cu Xofigo luați sau ați luat **bifosfonați** sau ați primit anterior chimioterapie, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Riscul de apariție a osteonecrozei maxilarului (țesut mort în osul maxilarului, care apare, în principal, la pacienții care au fost tratați cu bifosfonați) nu poate fi exclus (vezi pct. 4).
- Xofigo contribuie la expunerea generală de lungă durată la radiații cumulative. Expunerea de lungă durată la radiații cumulative poate crește riscul de a dezvolta cancer (în special cancer osos și leucemie) și anomalii ereditare. Niciun caz de cancer cauzat de Xofigo nu a fost raportat în studiile clinice de urmărire efectuate pe o perioadă de până la 3 ani.

Medicul dumneavoastră vă va testa starea de sănătate a oaselor înainte de a decide dacă vi se poate administra Xofigo. În timpul tratamentului și timp de 2 ani după începerea tratamentului cu Xofigo, medicul dumneavoastră vă va monitoriza continuu starea de sănătate a oaselor.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii și adolescenți.

Xofigo împreună cu alte medicamente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

Xofigo nu trebuie administrat în același timp cu abirateronă și prednison/prednisolon, din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi osoase sau deces. Suplimentar, există neclarități referitoare la efectele administrării Xofigo în același timp cu alte medicamente sistemice utilizate pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic. Dacă luați deja unul dintre aceste medicamente, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă anterior tratamentului cu Xofigo luați sau ați luat bifosfonați sau alte medicamente pentru protejarea sănătății oaselor sau steroizi (de ex. prednison/prednisolon), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil să prezentați un risc mai mare de fracturi osoase.

Dacă luați calciu, fosfați și/sau vitamina D, medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă trebuie să întrerupeți temporar tratamentul cu aceste substanțe înainte de a începe tratamentul cu Xofigo.

Nu există date privind **administrarea Xofigo în același timp cu chimioterapia** (alte medicamente care distrug celulele canceroase).

Xofigo administrat împreună cu chimioterapia poate accentua mai mult scăderea numărului de celule și de trombocite din sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamentele obținute fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Xofigo nu este destinat pentru utilizare la femei și nu trebuie administrat la femei care sunt sau ar putea fi gravide sau care alăptează.

Contracepția la bărbați și femei

Dacă aveți activitate sexuală cu o femeie care ar putea rămâne gravidă, sunteți sfătuit să utilizați metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratamentul cu Xofigo.

Fertilitatea

Există riscul potențial ca iradierea provocată de Xofigo să vă afecteze fertilitatea. Vă rugăm întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre modul în care acest lucru vă poate afecta, în special dacă intenționați să aveți copii în viitor. Este posibil să doriți să obțineți recomandări privind conservarea spermei, înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră că este puțin probabil ca Xofigo să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xofigo conține sodiu

În funcție de volumul administrat, acest medicament poate conține sodiu, cel mult 54 mg (componenta principală de preparare/sare de masă) pe doză. Aceasta este echivalentă cu 2,7% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Xofigo

Există reglementări stricte privind utilizarea, manipularea și eliminarea medicamentelor de tipul Xofigo. Acesta va fi utilizat numai în zone speciale, controlate. Acest medicament radiofarmaceutic va fi manipulat și va fi administrat numai de către persoane instruite și specializate în utilizarea acestuia în condiții de siguranță. Aceste persoane vor avea o grijă deosebită să utilizeze acest medicament radiofarmaceutic în condiții de siguranță și vă vor informa despre acțiunile lor.

Doza care vi se administrează depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Medicul care supraveghează procedura va calcula cantitatea de Xofigo care trebuie să vă fie administrată. Doza recomandată pentru administrarea Xofigo este de 55 kBq (Becquerel, unitatea pentru exprimarea radioactivității) pe kilogram de greutate corporală. Nu este necesară ajustarea dozei dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, sau dacă aveți funcție scăzută a rinichiului sau a ficatului.

Cum vi se administrează Xofigo și efectuarea procedurii

Xofigo vă va fi injectat lent printr-un ac, într-o venă (intravenos). Înainte și după injectare, profesionistul din domeniul sănătății va clăti linia sau canula de acces intravenos cu soluție de clorură de sodiu (ser fiziologic).

Durata procedurii

- Vi se va administra Xofigo o dată la 4 săptămâni, în total 6 injecții.
- Nu există date disponibile privind eficiența și siguranța administrării Xofigo pentru mai mult de 6 injecții.

După ce vi se administrează Xofigo

- Trebuie avute în vedere măsuri de precauție la manipularea unor materiale, cum sunt cearșafurile, care vin în contact cu secrețiile corpului (cum sunt urină, fecale, vărsături, etc.) Xofigo este eliminat în principal prin materiile fecale. Medicul vă va spune dacă este necesar să luați orice măsuri speciale de precauție după ce vi s-a administrat acest medicament. Contactați-vă medicul dacă aveți întrebări.

Dacă vi se administrează mai mult Xofigo decât trebuie

Supradozajul este puțin probabil.

Cu toate acestea, în cazul supradozării accidentale, medicul dumneavoastră va începe tratamentul de susținere adecvat și va controla dacă există modificări ale numărului de celule sanguine și simptome gastrointestinale (de exemplu diaree, greață, vărsături).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Xofigo, adresați-vă medicului care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse cele mai grave apărute la pacienții cărora li s-a administrat Xofigo au fost:

- **scăderea numărului de plachete din sânge** (trombocitopenie)
- **scăderea numărului de neutrofile, un tip specific de globule albe din sânge** (neutropenie, care poate determina un risc crescut de infecție).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele simptome, deoarece acestea pot fi semne de trombocitopenie sau neutropenie (vezi mai sus):

- orice **învinețire neobișnuită**,
- sângerare mai abundentă decât de obicei după o leziune,
- **febră**,
- sau dacă vi se pare că faceți mai frecvent **infecții**.

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înaintea începerii tratamentului și înaintea fiecărei injecții pentru a verifica numărul de celule sanguine și de trombocite din sânge (vezi de asemenea pct. 2).

Reacțiile adverse cele mai frecvente la pacienții cărora li s-a administrat Xofigo (foarte frecvente [pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane]) sunt:

- **diaree, greață, vărsături și trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite din sânge), fractură osoasă.**

Riscul de deshidratare: spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome: amețeli, sete crescută, urinați mai puțin sau aveți piele uscată, deoarece toate acestea pot fi simptome de deshidratare. Este important să evitați deshidratarea consumând mai multe lichide.

Alte reacții adverse posibile sunt enumerate mai jos în funcție de posibilitatea de apariție a acestora:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de globule albe din sânge (leucopenie)
- scăderea numărului de neutrofile, un tip specific de globule albe din sânge (neutropenie, poate determina un risc crescut de infecție)
- scăderea numărului de globule roșii, globule albe și plachete din sânge (pancitopenie)
- reacții la locul de injectare (de exemplu înroșire a pielii (eritem), durere și umflare)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- scăderea numărului de limfocite, un tip specific de globule albe din sânge (limfopenie)
- oase slăbite (osteoporoză)

Xofigo contribuie la expunerea dumneavoastră generală, de lungă durată, cumulativă la iradiere. Expunerea cumulativă, de lungă durată, la iradiere poate crește riscul de apariție a cancerului (în special cancer osos și leucemie) și a anomaliilor ereditare. În studiile clinice de urmărire cu durata de până la trei ani nu s-au raportat cazuri de cancer provocat de Xofigo.

Dacă aveți simptome cum sunt durere, umflături sau amorțeli ale mandibulei, o ”senzație de maxilar greu” sau dacă se mișcă un dinte, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră. Au apărut cazuri de *osteonecroză a maxilarului* (țesut mort în osul maxilar care este observat în special la pacienții tratați anterior cu bifosfonați) la pacienții tratați cu Xofigo. Toate aceste cazuri au fost observate la pacienții tratați cu Xofigo care anterior tratamentului sau în același timp au luat bifosfonați și au făcut chimioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xofigo

Nu vi se va cere să păstrați acest medicament. Păstrarea medicamentului este responsabilitatea medicului specialist și trebuie efectuată în condiții corespunzătoare. Păstrarea produselor radiofarmaceutice se va face în conformitate cu reglementările locale referitoare la materialele radioactive.

Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist:

Xofigo nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe flacon și pe recipientul din plumb. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. Păstrarea Xofigo trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

Xofigo nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificări de culoare, particule sau recipient defect.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xofigo

- **Substanța activă** este: diclorura de radium Ra 223 (diclorură de radium-223).

Fiecare ml de soluție conține diclorură de radium-223 1100 kBq, care corespunde la 0,58 ng radium-223 la data de referință.

Fiecare flacon conține 6 ml soluție (6600 kBq diclorură de radium-223 la data de referință).

- **Celelalte componente** sunt: apă pentru preparate injectabile, citrat de sodiu, clorură de sodiu și acid clorhidric diluat (vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații suplimentare privind sodiul).

Cum arată Xofigo și conținutul ambalajului

Xofigo este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este furnizată într-un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc de culoare gri și cu sigiliu din aluminiu. Flaconul conține 6 ml soluție. Acesta se păstrează într-un recipient din plumb.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norvegia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

България

Байер България ЕООД

Тел. +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.:+36 14 87-41 00

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS

Tlf. +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 572 35 00

France

Bayer HealthCare

Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

RCP complet al Xofigo este parte a acestei broșuri, cu obiectivul de a pune la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății informații suplimentare științifice și practice cu privire la administrarea și utilizarea acestui medicament radiofarmaceutic.