

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xofigo 1 100 kBq/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

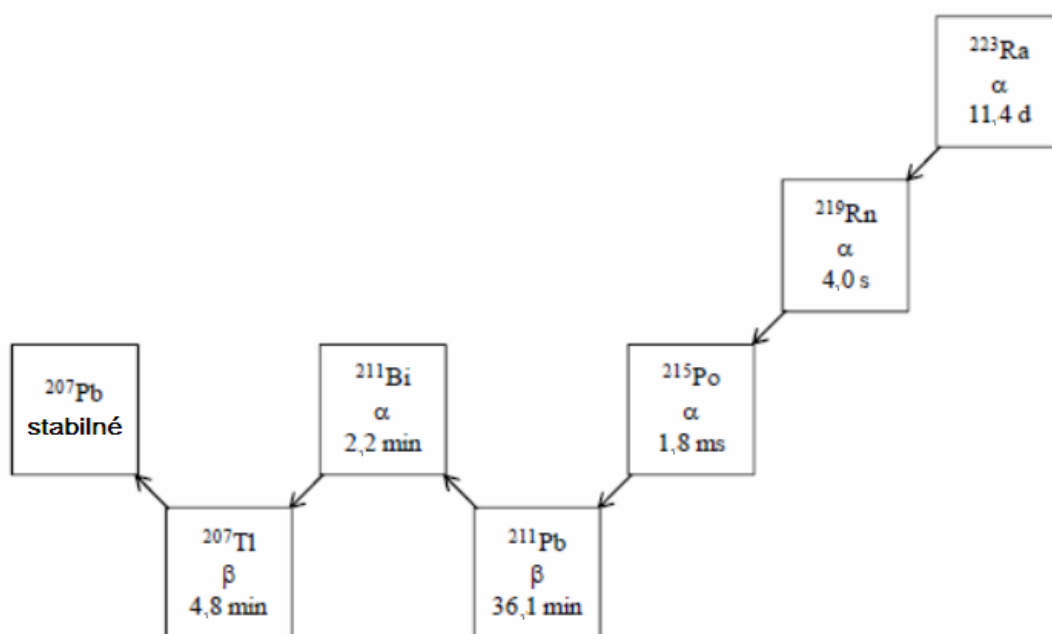
Každý ml roztoku obsahuje 1 100 kBq chloridu radnatého Ra 223 (chlorid radnatý 223), čo zodpovedá 0,58 ng rádia-223 k referenčnému dátumu. Rádium je prítomné v roztoku ako voľný ión.

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml roztoku (6,6 MBq chloridu radnatého 223 k referenčnému dátumu).

Rádium-223 je alfa žiarič s polčasom rozpadu 11,4 dňa. Špecifická aktivita rádia-223 je 1,9 MBq/ng.

K šesťstupňovému rozpadu rádia-223 na olovo-207 dochádza prostredníctvom krátko žijúcich dcérskych medziproduktov a je sprevádzaný radom alfa, beta a gama žiarenia s rôznymi energiami a emisnými pravdepodobnosťami. Podiel energie vyžiarenej z rádia 223 a jeho dcérskych produktov ako alfa častice predstavuje 95,3 % (rozsah energií od 5,0 do 7,5 MeV). Podiel energie vyžiarenej ako beta častice predstavuje 3,6 % (priemerné energie sú 0,445 MeV a 0,492 MeV) a podiel energie vyžiarenej ako gama žiarenie je 1,1 % (rozsah energií od 0,01 do 1,27 MeV).

Obrázok č. 1: Rozpadový rad rádia-223 s fyzikálnymi polčasmi a typmi rozpadu:



Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 0,194 mmol (zodpovedá 4,5 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný izotonický roztok s pH v rozsahu od 6,0 do 8,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xofigo v monoterapii alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) je indikované na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastrocačne rezistentnou rakovinou prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) so symptomatickými kostnými metastázami a bez prítomnosti viscerálnych metastáz, s progredujúcim ochorením po najmenej dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej liečby mCRPC (okrem analógov LHRH) alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Xofigo majú podávať iba osoby oprávnené na manipuláciu s rádiofarmakami na klinických pracoviskách určených na tento účel (pozri časť 6.6) a po vyhodnotení stavu pacienta kvalifikovaným lekárom.

Dávkovanie

Dávkovací režim Xofiga je aktivita 55 kBq na kg telesnej hmotnosti, pričom sa podá 6 injekcií v 4-týždňových intervaloch.

Bezpečnosť a účinnosť vyšších dávok ako 6 injekcií Xofiga sa neskúmali.

Podrobnosti o výpočte podávaného objemu, pozri časť 12.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Medzi staršími pacientmi (vo veku ≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (vo veku < 65 rokov) v štúdií fázy III sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

U starších pacientov sa nepovažuje za potrebné žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Xofiga u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali.

Keďže rádium-223 sa nemetabolizuje v pečeni ani nevylučuje v žlči, poškodenie funkcie pečene by nemalo ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti chloridu radnatého 223. U pacientov s poškodením funkcie pečene sa nepovažuje za potrebné žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní fázy III sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLCR]: 50 až 80 ml/min.) a s normálnou funkciou obličiek. Pre pacientov so stredne závažným (CLCR: 30 až 50 ml/min.) poškodením funkcie obličiek sú k dispozícii iba obmedzené údaje. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre pacientov so závažným (CLCR < 30 ml/min.) poškodením funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu. Keďže však vylučovanie v moči je minimálne a hlavná cesta vylučovania je prostredníctvom stolice, poškodenie funkcie obličiek by nemalo ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti chloridu radnatého 223. U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa nepovažuje za potrebné žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Neexistuje relevantné použitie Xofiga u pediatrickej populácie v indikácii karcinómu prostaty.

Spôsob podávania

Xofigo je určené na intravenózne použitie. Musí sa podávať pomalou injekciou (spravidla do 1 minúty).

Intravenózne prístup alebo kanyla sa musí prepláchnuť izotonickým injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pred injekciou Xofiga a po nej.

Ďalšie pokyny na použitie tohto lieku, pozri časti 6.6 a 12.

4.3 Kontraindikácie

Xofigo je kontraindikované v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinácia s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom alebo s inou systémovou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH

Priebežná analýza výsledkov klinického skúšania u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s asymptomatickou alebo s mierne symptomatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty a s progredujúcim ochorením s prítomnosťou kostných metastáz, preukázala zvýšené riziko zlomenín a trend k zvýšenej úmrtnosti u pacientov, ktorým bolo podávané Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom (pozri časť 5.1).

Preto je Xofigo kontraindikované v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť a účinnosť Xofiga v kombinácii s inou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH, neboli stanovené. Možné je zvýšené riziko úmrtnosti a zlomenín. Kombinácia rádia-223 s inou systémovou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH, sa preto neodporúča.

Údaje o bezpečnom období, po ktorom sa Xofigo môže podávať po liečbe abiraterón acetátom v kombinácii s prednizónom/prednizolónom a naopak, sú obmedzené. Na základe polčasu eliminácie Xofiga a abiraterónu sa odporúča, aby sa následná liečba Xofigom nezačala skôr ako aspoň 5 dní po poslednom podaní abiraterón acetátu v kombinácii s prednizónom/prednizolónom. Následná systémová liečba rakoviny sa nemá začať skôr ako minimálne 30 dní po poslednom podaní Xofiga.

Liečba pacientov s asymptomatickými alebo mierne symptomatickými kostnými metastázami

Zvýšené riziko úmrtí a zlomenín bolo pozorované v klinickej štúdií, v ktorej bolo u pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty Xofigo pridané k abiraterón acetátu a prednizónu/prednizolónu.

Prínos liečby Xofigom u dospelých s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty a len asymptomatickými kostnými metastázami nie je stanovený. Použitie Xofiga sa preto neodporúča na liečbu dospelých s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty a len asymptomatickými kostnými metastázami. U dospelých s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty a mierne symptomatickými kostnými metastázami sa má prínos liečby pozorne posúdiť, aby prevážil nad rizikami vzhľadom na to, že pre prínos liečby bude pravdepodobne potrebná vysoká osteoblastická aktivita (pozri časť 5.1).

Pacienti s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz

V klinických štúdiách mali pacienti s menej ako 6 kostnými metastázami zvýšené riziko zlomenín a nemali štatisticky významný prínos pre prežívanie. Predbežná analýza podskupín tiež ukázala, že celkové prežívanie sa u pacientov s celkovou ALP <220 U/l významne nezlepšilo. Preto sa u pacientov s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz rádium-223 neodporúča (pozri časť 5.1).

Útlm kostnej drene

U pacientov liečených Xofigom sa hlásil útlm kostnej drene, najmä trombocytopenia, neutropénia, leukopénia a pancytopenia (pozri časť 4.8).

Preto sa musí vykonať hematologické vyšetrenie pacientov na začiatku liečby a pred každou dávkou Xofiga. Pred prvým podaním Xofiga má byť absolútny počet neutrofilov (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hemoglobín $\geq 10,0$ g/dl. Pred následnými podaniami má byť ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$. V prípade, ak nedôjde k náprave týchto hodnôt do 6 týždňov po poslednom podaní Xofiga napriek poskytnutiu štandardnej zdravotnej starostlivosti, ďalšia liečba Xofigom má pokračovať iba po dôkladnom vyhodnotení prínosov/rizík.

Pacienti s potvrdenou zníženou rezervou kostnej drene, napríklad po predchádzajúcej cytotoxickej chemoterapii alebo radiačnej liečbe (EBRT) alebo pacienti s karcinómom prostaty s pokročilou difúznou infiltráciou kostí (EOD4; „superscan“), sa majú liečiť s opatrnosťou. U týchto pacientov sa počas klinického skúšania fázy III pozoroval zvýšený výskyt nežiaducich hematologických účinkov, ako je neutropénia a trombocytopenia, (pozri časť 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť cytostatík po liečbe Xofigom sa neskúmala. Dostupné údaje naznačujú, že pacienti liečení chemoterapiou po liečbe Xofigom mali podobný hematologický profil ako pacienti liečení chemoterapiou po placebe (pozri tiež časť 5.1).

Crohnova choroba a ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť Xofiga u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa neskúmali. Vzhľadom na exkréciu Xofiga stolicou, môže žiarenie viesť k zhoršeniu akútneho zápalového ochorenia čriev. Xofigo sa má podávať iba po starostlivom zvážení prínosov a rizík u pacientov s akútnym zápalovým ochorením čriev.

Kompresia miechy

U pacientov s neliečenou hroziacou alebo rozvinutou kompresiou miechy sa má pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom vykonať štandardná liečba, ako je klinicky indikované.

Zlomeniny kostí

Xofigo zvyšuje riziko zlomenín kostí. V klinickej štúdií pridanie Xofiga k abiraterón acetátu a prednizónu/prednizolónu zvýšilo v skupine s Xofigom výskyt zlomenín približne trojnásobne (pozri časti 4.8 a 5.1). Zvýšené riziko zlomenín sa zistilo najmä u pacientov s anamnézou osteoporózy a u pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami. Predpokladá sa, že Xofigo sa hromadí na miestach s vysokým kostným metabolizmom, ako sú miesta degeneratívneho ochorenia kostí (osteoporóza) alebo nedávnej (mikro-)fraktúry, čo zvyšuje riziko zlomenín. Ďalšie faktory, ako je súbežné užívanie steroidov, môžu ďalej zvyšovať riziko zlomenín.

Pred začatím liečby rádium-223 sa majú starostlivo posúdiť stav kostí (napr. pomocou scintigrafie, denzitometrického vyšetrenia hustoty kostnej hmoty) a východiskové riziko zlomenín u pacientov (napr. osteoporóza, menej ako 6 kostných metastáz, lieky zvyšujúce riziko zlomenín, nízky index telesnej hmotnosti) a majú sa starostlivo sledovať najmenej 24 mesiacov. Pred začatím alebo obnovením liečby Xofigom sa majú zvážiť preventívne opatrenia, ako je použitie bisfosfonátov alebo denosumabu (pozri časť 4.8). U pacientov s vysokým východiskovým rizikom zlomenín sa má starostlivo posúdiť prínos liečby,

aby prevýšil riziko. U pacientov so zlomeninami kostí sa má pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom vykonať ortopedická stabilizácia zlomenín.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov liečených bisfosfonátmi a Xofigom nemožno vylúčiť zvýšené riziko rozvoja osteonekrózy čeľuste (ONJ). V klinickom skúšaní fázy III sa hlásili prípady ONJ u 0,67 % v skupine pacientov liečených Xofigom (4/600) v porovnaní s 0,33 % v skupine pacientov s placebom (1/301). Avšak všetci pacienti s osteonekrózou čeľuste boli vystavení tiež predchádzajúcemu alebo súbežnému podávaniu bisfosfonátov (napr. kyseliny zoledrónovej) a predchádzajúcej chemoterapii (napr. docetaxelom).

Sekundárne maligne neoplazmy

Xofigo prispieva k celkovej dlhodobej kumulatívnej radiačnej expozícii pacienta. Preto môže dlhotrvajúca kumulatívna expozícia žiareniu súvisieť so zvýšeným rizikom rakoviny a dedičných chýb. Riziko vzniku osteosarkómu, myelodysplastického syndrómu a leukémie sa preto môže zvýšiť. V klinických skúšaníach počas troch rokov neboli hlásené žiadne prípady Xofigom vyvolanej rakoviny.

Gastrointestinálna toxicita

Xofigo zvyšuje výskyt hnačky, nauzey a vracania (pozri časť 4.8), čo môže viesť k dehydratácii. Perorálny príjem tekutín a stav pacientov, čo sa týka tekutín, sa majú starostlivo sledovať. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne ťažká alebo pretrvávajúca hnačka, nauzea, vracanie. Pacienti, u ktorých sa prejavia prejavy alebo príznaky dehydratácie alebo hypovolémie, majú byť okamžite liečení.

Pomocné látky so známym účinkom

V závislosti od podaného objemu môže tento liek obsahovať do 2,35 mmol (54 mg) sodíka v jednej dávke, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Keďže nemožno vylúčiť interakcie s vápnikom a fosfátmi, zvážte prerušenie podávania týchto látok a/alebo vitamínu D niekoľko dní pred podaním Xofiga.

Súbežné podávanie chemoterapie s Xofigom môže mať aditívne účinky na útlm kostnej drene (pozri časť 4.4). Bezpečnosť a účinnosť súbežne podávanej chemoterapie a Xofiga neboli stanovené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na vplyv Xofiga na reprodukciu u zvierat.

Z dôvodu potenciálnych účinkov na spermatogenézu v súvislosti so žiarením sa má mužom odporučiť používanie účinných antikoncepčných metód počas liečby Xofigom a po dobu 6 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita a dojčenie

Xofigo nie je indikované u žien. Xofigo sa nemá používať u žien, ktoré sú alebo môžu byť tehotné alebo dojčia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Xofiga na fertilitu u ľudí.

Na základe štúdií na zvieratách existuje potenciálne riziko, že žiarenie z Xofiga by mohlo mať nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Pacienti mužského pohlavia sa majú pred liečbou poradiť ohľadom konzervácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xofigo nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Xofiga je založený na údajoch získaných od 600 pacientov liečených Xofigom v klinickom skúšaní fázy III.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami ($\geq 10\%$) u pacientov dostávajúcich Xofigo boli hnačka, nevoľnosť, vracanie, trombocytopenia a zlomenina kosti.

Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami boli trombocytopenia a neutropénia (pozri časť 4.4 a "Popis vybraných nežiaducich reakcií").

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe Xofigom sú uvedené v nižšie uvedenej tabuľke (pozri tabuľku č. 1). Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov. Na popis určitej reakcie a jej synonym a súvisiacich stavov sa použil najvhodnejší výraz podľa databázy MedDRA.

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní sú klasifikované podľa ich frekvencií: Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach u pacientov liečených Xofigom

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia	neutropénia pancytopenia leukopénia	lymfopénia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka vracanie nauzea		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zlomenina kosti		osteoporóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		reakcie v mieste podania	

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Zlomeniny kostí

Xofigo zvyšuje riziko zlomenín kostí (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách u pacientov liečených monoterapiou rádiom-223 súběžné používanie bisfosfonátov alebo denosumabu znížilo výskyt zlomenín. Zlomeniny sa vyskytli až do 24 mesiacov od podania prvej dávky rádia-223.

Trombocytopénia a neutropénia

Trombocytopénia (všetky stupne) sa vyskytovala u 11,5 % pacientov liečených Xofigom a u 5,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 sa pozorovala u 6,3 % pacientov liečených Xofigom a u 2 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4). Celkovo bola frekvencia výskytu trombocytopénie stupňa 3 a 4 nižšia u pacientov, ktorí predtým neboli liečení docetaxelom (2,8 % pacientov liečených Xofigom v porovnaní s 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo) v porovnaní s pacientmi, ktorí predtým boli liečení docetaxelom (8,9 % pacientov liečených Xofigom v porovnaní s 2,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo). U pacientov s EOD4 („superscan“) bola trombocytopénia (všetky stupne) hlásená u 19,6 % pacientov liečených Xofigom a u 6,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola pozorovaná u 5,9 % pacientov liečených Xofigom a u 6,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

Neutropénia (všetky stupne) bola hlásená u 5 % pacientov liečených Xofigom a u 1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Neutropénia stupňa 3 a 4 sa pozorovala u 2,2 % pacientov liečených Xofigom a u 0,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Celkovo bola frekvencia výskytu neutropénie stupňa 3 a 4 nižšia u pacientov, ktorí predtým neboli liečení docetaxelom (0,8 % u pacientov liečených Xofigom v porovnaní s 0,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo) v porovnaní s pacientmi, ktorí predtým boli liečení docetaxelom (3,2 % u pacientov liečených Xofigom oproti 0,6 % u pacientov, ktorí dostávali placebo).

V klinickom skúšaní fázy I sa najnižšie namerané počty neutrofilov a trombocytov vyskytovali po 2 až 3 týždňoch po intravenóznom podaní jednej dávky Xofiga.

Reakcia v mieste podania

Reakcie v mieste podania injekcie stupňa 1 a 2, ako napríklad erytém, bolesť a opuch, sa hlásili u 1,2 % pacientov liečených Xofigom a u 0 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Sekundárne malignity

Xofigo prispieva k celkovej dlhodobej kumulatívnej radiačnej expozícii pacienta. Dlhodobá kumulatívna radiačná expozícia sa môže spájať so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny a dedičných porúch. Ide najmä o zvýšené riziko vzniku osteosarkómu, myelodysplastického syndrómu a leukémie.

V klinických skúšaníach s následným sledovaním po dobu až troch rokov sa nehlásili žiadne prípady rakoviny vyvolanej Xofigom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail:

neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní neboli hlásené žiadne prípady náhodného predávkovania Xofigom.

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. V prípade náhodného predávkovania sa majú vykonávať všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania potenciálnej hematologickej a gastrointestinálnej toxicity.

V klinickom skúšaní fázy I boli vyhodnocované jednorazové dávky Xofiga s obsahom aktivity do 276 kBq na kg telesnej hmotnosti a nepozorovali sa žiadne toxicity obmedzujúce dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: terapeutické rádiofarmaká, iné terapeutické rádiofarmaká, rôzne terapeutické rádiofarmaká, ATC kód: V10XX03

Mechanizmus účinku

Xofigo je terapeutické rádiofarmakum vyžarujúce alfa častice.

Jeho aktívna zložka rádium-223 (vo forme chloridu radnatého 223) imituje vápnik a selektívne je cieleň na kosti, najmä oblasti kostných metastáz, prostredníctvom tvorby komplexov s kostným minerálom hydroxyapatitom. Vysoký lineárny prenos energie alfa žiaričov (80 keV/ μm) vedie k vysokej frekvencii zlomov dvojvláknovej DNA v priľahlých nádorových bunkách s následným silným cytotoxickým účinkom. Ďalšie účinky na mikroprostredie nádoru, vrátane osteoblastov a osteoklastov, tiež prispievajú k účinnosti *in vivo*. Dosah alfa častíc z rádia-223 je menší než 100 μm (menej než 10 bunkových priemerov), čo minimalizuje poškodenie okolitého zdravého tkaniva.

Farmakodynamické účinky

V porovnaní s placebom došlo k významnému rozdielu v prospech Xofiga u všetkých piatich sérových biomarkerov kostnej prestavby skúmaných v randomizovanom klinickom skúšaní fázy II (markery tvorby kostí: kostná alkalická fosfatáza [ALP], celková ALP a prokolagén I N propeptid [PINP], markery kostnej rezorpcie: C-terminálny priečne sa viažuci telopeptid kolagénu typu I/sérový C-terminálny priečne sa viažuci telopeptid kolagénu typu I [S-CTX-I] a priečne sa viažuci C-telopeptid kolagénu typu I [ICTP]).

Elektrofyziológia srdca/predĺženie QT

Po intravenózne inžekcii Xofiga neboli pozorované žiadne významné účinky na predĺženie QTc v porovnaní s placebom v podskupine 29 pacientov vo fáze III štúdie (ALSYMPCA).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinickú bezpečnosť a účinnosť Xofiga vyhodnocovalo dvojito zaslepené, randomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy III s podaním viacnásobnej dávky (ALSYMPCA, EudraCT 2007-006195-1) u pacientov s kastročne rezistentným karcinómom prostaty so symptomatickými kostnými metastázami. Pacienti s viscerálnymi metastázami a malígnou lymfadenopatiou presahujúcou 3 cm boli vylúčení..

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Hlavné sekundárne ukazovatele zahŕňali čas do vzniku symptomatických kostných príhod (SSE), čas do progresie celkovej alkalickéj fosfatázy (ALP), čas do progresie prostatického špecifického antigénu (PSA), odpoveď celkovej ALP a normalizáciu celkovej ALP.

V čase vopred plánovanej priebežnej analýzy (potvrdzujúca analýza) bolo randomizovaných spolu 809 pacientov v pomere 2:1 na intravenózne podávanie Xofiga 55 kBq/kg každé 4 týždne po dobu 6 cyklov (N=541) s najlepším štandardom zdravotnej starostlivosti alebo placebo s najlepším štandardom zdravotnej starostlivosti (N=268). Najlepší štandard zdravotnej starostlivosti zahŕňal napríklad lokálnu externú rádioterapiu, bisfosfonáty, kortikosteroidy, antiandrogény, estrogény, estramustín alebo ketokonazol.

Aktualizovaná popisná analýza bezpečnosti a celkového prežívania bola vykonaná u 921 randomizovaných pacientov pred prekrižením (t. j. ponúknutie liečby Xofigom pacientom, ktorí predtým dostávali placebo).

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia (populácia pre priebežnú analýzu) boli podobné medzi skupinami so Xofigom a placebom a sú uvedené nižšie pre Xofigo:

- priemerný vek pacientov bol 70 rokov (rozsah 49 až 90 rokov).
- 87 % zaradených pacientov malo skóre výkonnostného stavu podľa ECOG v rozmedzí 0-1.
- 41 % dostalo bisfosfonáty.
- 42 % pacientov nedostalo predtým docetaxel, pretože sa považovali za nespôsobilých na podanie docetaxelu alebo ho odmietli.
- 46 % pacientov nemalo žiadnu bolesť alebo malo bolesť úrovne 1 na stupnici WHO (boli asymptomatickí alebo mierne symptomatickí) a 54 % malo bolesť úrovne 2-3 na stupnici WHO.
- 16 % pacientov malo <6 kostných metastáz, 44 % pacientov malo 6 až 20 kostných metastáz, 40 % pacientov malo viac než 20 kostných metastáz alebo superscan.

Počas obdobia liečby 83 % pacientov dostávalo liečbu agonistami hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) a 21 % pacientov dostávalo súbežne antiandrogénovú liečbu.

Výsledky priebežnej aj aktualizovanej analýzy preukázali, že celkové prežívanie bolo výrazne dlhšie u pacientov liečených Xofigom s najlepším štandardom zdravotnej starostlivosti v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí dostávali placebo s najlepším štandardom zdravotnej starostlivosti (pozri tabuľku č. 2 a obrázok č. 2). V skupine s placebom sa pozoroval zvýšený výskyt úmrtí, ktoré nesúviseli s karcinómom prostaty (26/541, 4,8 % v ramene s Xofigom v porovnaní s 23/268, 8,6 % v ramene s placebom).

Tabuľka č. 2: Výsledky prežívania z klinického skúšania fázy III ALSYMPCA

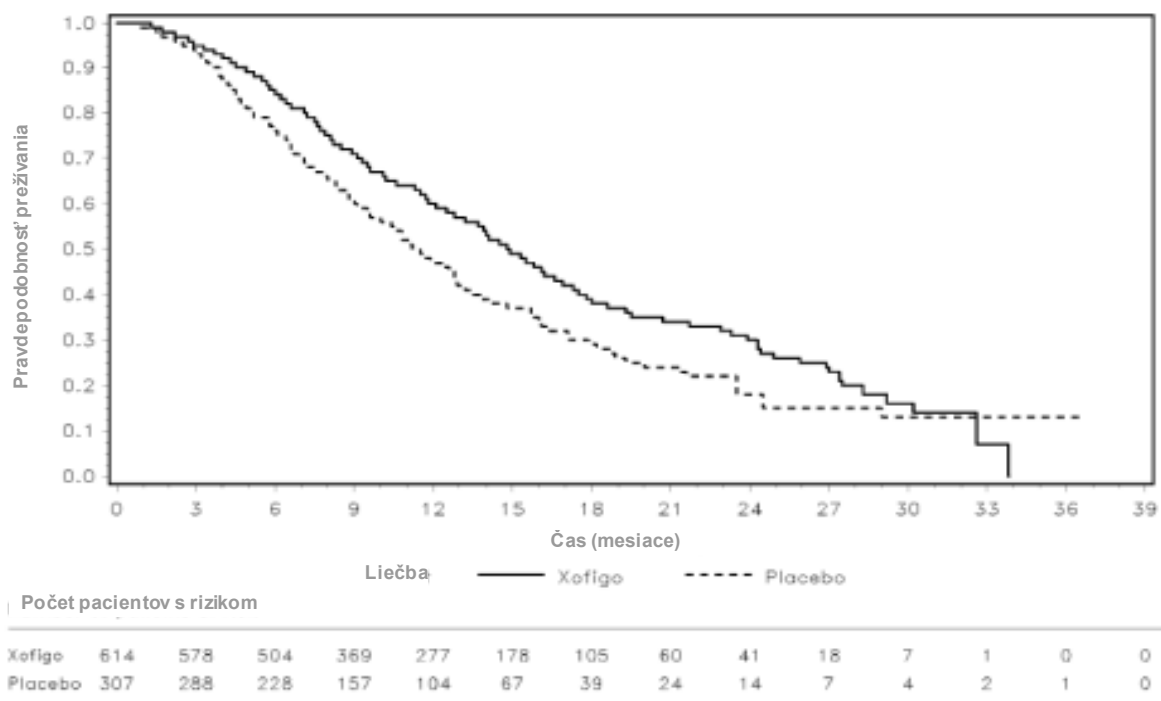
Parameter účinnosti	Xofigo	Placebo
Priebežná analýza	N=541	N=268
Počet úmrtí (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)	14,0 (12,1-15,8)	11,2 (9,0-13,2)
Miera rizika ^b (95 % IS)	0,695 (0,552-0,875)	
Hodnota p ^a (2-stranná)	0,00185	
Aktualizovaná analýza	N=614	N=307
Počet úmrtí (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)	14,9 (13,9-16,1)	11,3 (10,4-12,8)
Miera rizika ^b (95% IS)	0,695 (0,581-0,832)	

IS = interval spoľahlivosti

^a Klinické skúšanie fázy III ALSYMPCA bola zastavená pre účinnosť po vykonaní priebežnej analýzy. Keďže sa aktualizovaná analýza poskytuje iba na opisné účely, hodnota p nie je uvedená.

^b Miera rizika (Xofigo verus placebo) <1 v prospech Xofiga.

Obrázok č. 2: Kaplan-Meierová krivka celkového prežívania (aktualizovaná analýza)



Výsledky priebežnej a aktualizovanej analýzy preukázali aj významné zlepšenie vo všetkých hlavných sekundárnych koncových ukazovateľoch v liečebnej skupine s Xofigom v porovnaní s liečebnou skupinou s placebom (pozri tabuľku 3). Údaje o časoch do vzniku udalostí progresie ALP boli podporené štatisticky významným prínosom vzhľadom na normalizáciu ALP a odpovede ALP v 12. týždni.

Tabuľka č. 3: Sekundárne koncové ukazovatele z klinického skúšania ALSYMPCA fázy III (p analýza)

		Miera výskytu [počet (%) pacientov]		Analýza časov do výskytu udalostí (95 % IS) [medián počtu mesiacov]		Miera rizika <1 v prospech Xofiga	Hodnota p (deskriptívna analýza)
		Xofigo N=541	Placebo N=268	Xofigo N=541	Placebo N=268		
Symptomatické kostné príhody (SSE)	Zložený koncový ukazovateľ SSE ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2-19,6)	8,4 (7,2-NE) ^b	0,610 (0,461-0,807)	0,00046
	Externá rádioterapia pre úľavu od bolesti	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9-NE)	10,8 (7,9-NE)	0,649 (0,483-0,871)	0,00375
	Kompresia miechy	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223-0,877)	0,01647
	Chirurgický zákrok	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267-2,398)	0,69041
	Zlomenina kostí	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236-0,856)	0,01255
Celková progresia ALP ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5-4,1)	0,162 (0,120-0,220)	<0,00001
Progresia PSA ^d		288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5-3,7)	3,4 (3,3-3,5)	0,671 (0,546-0,826)	0,00015

ALP = alkalická fosfatáza, IS = interval spoľahlivosti, NE = nemožno stanoviť, PSA = antigén špecifický pre prostatu, SSE = symptomatické kostné príhody

- a Definované ako výskyt ktorejkoľvek z nasledujúcich udalostí: externá rádioterapia na úľavu od bolesti, patologická zlomenina, kompresia miechy alebo ortopedický chirurgický zákrok súvisiaci s nádorovým ochorením.
- b Nemožno stanoviť vzhľadom na nedostatočný počet udalostí po mediáne.
- c Definované ako zvýšenie o $\geq 25\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou/nadirom.
- d Definované ako zvýšenie o $\geq 25\%$ a zvýšenie absolútnej hodnoty o ≥ 2 ng/ml v porovnaní s východiskovou hodnotou/nadirom.

Analýza prežívania v podskupinách

Analýza prežívania v podskupinách preukázala konzistentný prínos pre prežívanie pri liečbe Xofigom, nezávisle od používania bisfosfonátov na začiatku liečby a predchádzajúceho použitia docetaxelu.

V štúdií ALSYMPCA fázy III nebol v podskupinách pacientov s menej ako 6 metastázami (HR pri rádiu-223 v porovnaní s placebom 0,901; 95 % CI [0,553 – 1,466], $p = 0,674$) alebo s východiskovou hladinou celkovej alkalickéj fosfatázy (ALP) < 220 U/l (HR 0.823; 95% CI [0,633 - 1,068]; $p = 0,142$) preukázaný štatisticky významný prínos liečby na celkové prežívanie. Preto u pacientov s nízkym stupňom osteoblastickej aktivity ich kostných metastáz môže byť účinnosť znížená.

Kvalita života

Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom (HRQOL) sa hodnotila v klinickom skúšaní ALSYMPCA fázy III použitím špecifických dotazníkov: EQ-5D (všeobecný dotazník) a FACT-P (dotazník pre pacientov s rakovinou prostaty). Obom skupinám sa zhoršila kvalita života. V porovnaní s placebom bol pokles kvality života pomalší pri liečbe Xofigom počas celého klinického skúšania, čo sa meralo pomocou skóre indexu prospešnosti EQ-5D (-0,040 vs -0,109; $p=0,001$), samostatne hláseného vizuálneho analógového skóre zdravotného stavu (VAS) EQ 5D (-2,661 vs -5,860; $p=0,018$) a celkového skóre FACT-P (-3,880 vs -7,651; $p=0,006$), ale nedosiahol publikované minimálne významné rozdiely. Existujú len obmedzené dôkazy o tom, že oddialenie zníženia kvality života HRQOL presahuje obdobie liečby.

Úľava od bolesti

Výsledky klinického skúšania fázy III ALSYMPCA, týkajúce sa času do externej rádioterapie (EBRT) na úľavu od bolesti a menšieho počtu pacientov hlásiacich bolesť kostí ako nežiaducu udalosť v skupine so Xofigom preukázali pozitívny účinok na úľavu od bolesti kostí.

Následná liečba cytotoxickými látkami

Počas klinického skúšania ALSYMPCA s randomizáciou v pomere 2:1 dostalo 93 (15,5 %) pacientov v skupine so Xofigom a 54 (17,9 %) pacientov v skupine s placebom cytotoxickú chemoterapiu v rôznych časoch po poslednej liečbe. V týchto dvoch skupinách neboli zrejme žiadne rozdiely hematologických laboratórnych hodnôt.

Kombinácia s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom

Klinická účinnosť a bezpečnosť súbežne podávanej iniciálnej liečby Xofigom, abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom sa hodnotila v randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií fázy III (skúšanie ERA-223) u 806 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty s kostnými metastázami. Na základe odporúčania nezávislého výboru pre monitorovanie údajov (Independent Data Monitoring Committee, IMDC) bola štúdia predčasne sprístupnená. V priebežnej analýze bol u pacientov, ktorí dostávali Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom, pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín (28,6 % oproti 11,4 %) a znížený medián celkového prežívania (30,7 mesiaca oproti 33,3 mesiaca, HR 1,195, 95 % CI [0,950 – 1,505], $p = 0,13$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Xofigom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe všetkých stavov zahrnutých v kategórii malígnych novotvarov (s výnimkou nádorov centrálného nervového systému, novotvarov hematopoetických a lymfatických tkanív) a pri liečbe mnohopočetného myelómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Farmakokinetické údaje, údaje o biologickej distribúcii a dozimetrii boli získané z 3 klinických skúšaní fázy I. Farmakokinetické údaje sa získali u 25 pacientov pri aktivite v rozsahu od 51 do 276 kBq/kg. Farmakokinetické údaje, údaje o biologickej distribúcii a dozimetrii sa získali u 6 pacientov pri aktivite 110 kBq/kg podanej dvakrát s odstupom 6 týždňov a u 10 pacientov pri aktivite 55, 110 alebo 221 kBq/kg.

Absorpcia

Xofigo sa podáva ako intravenózna injekcia, a preto je 100 % biologicky dostupné.

Distribúcia a vychytávanie v orgánoch

Po intravenóznei injekcii sa rádium-223 rýchlo uvoľňuje z krvi a zabudováva najmä do kostí a kostných metastáz alebo sa vylučuje do čreva.

Pätnásť minút po injekcii zostáva v krvi približne 20 % z injekčne podanej aktivity. Po 4 hodinách zostávajú v krvi približne 4 % z injekčne podanej aktivity a po 24 hodinách po injekcii dochádza k poklesu na menej než 1 %. Distribučný objem bol vyšší než objem krvi, čo naznačuje distribúciu do periférnych priestorov.

10 minút po injekcii sa pozorovala aktivita v kostiach a v črevách. 4 hodiny po injekcii bola priemerná percentuálna úroveň rádioaktívnej dávky prítomná v kostiach 61 % a v črevách 49 %.

4 hodiny po injekcii sa nepozorovalo žiadne významné hromadenie v iných orgánoch, ako napríklad v srdci, pečeni, obličkách, močovom mechúre a slezine.

Biotransformácia

Rádium-223 je izotop, ktorý podlieha rádioaktívnemu rozpadu a nie je metabolizovaný.

Eliminácia

Vylučovanie stolicou je hlavnou cestou eliminácie z tela. Približne 5 % sa vylučuje močom a nie je žiadny dôkaz o vylučovaní pečeňou a žľožovými cestami.

Celotelové merania 7 dní po injekcii (po korekcii na rozpad) preukázali, že z tela bol vylúčený medián 76 % z podanej aktivity. Rýchlosť vylučovania chloridu radnatého 223 z gastrointestinálneho traktu je ovplyvnená vysokou variabilitou rýchlostí prechodu črevami v rámci populácie, s normálnym rozsahom vyprázdňovania čriev od jedenkrát denne po jedenkrát týždenne.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti chloridu radnatého 223 boli lineárne v skúmanom rozsahu aktivity (51 až 276 kBq/kg).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť Xofiga sa u detí a dospievajúcich do 18 rokov veku neskúmali.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

V štúdiách toxicity po jednorazovom podaní a opakovanom podávaní u potkanov boli hlavnými nálezmi znížený prírastok telesnej hmotnosti, hematologické zmeny, znížená sérová alkalická fosfatáza a mikroskopické nálezy v kostnej dreni (úbytok hematopoetických buniek, fibróza), slezine (sekundárna extramedulárna hematopoéza) a kostiach (úbytok osteocytov, osteoblastov, osteoklastov, fibrózne-kostné lézie, porucha/rozpad epifyzárnej/rastovej línie). Tieto nálezy súviseli s radiáciou vyvolaným narušením hematopoézy a znížením osteogénny a pozorovali sa počínajúc od najnižšej aktivity 22 kBq na kg telesnej hmotnosti (0,4-násobok klinicky odporúčanej dávky).

U psov sa pozorovali hematologické zmeny počínajúc najnižšou aktivitou 55 kBq/kg, čo je klinicky odporúčaná dávka. Myelotoxicita obmedzujúca dávku sa pozorovala u psov po jednom podaní dávky 497 kBq chloridu radnatého 223 na kg telesnej hmotnosti (9-násobok klinicky odporúčanej aktivity).

Po opakovanom podaní klinicky odporúčanej aktivity 55 kBq na kg telesnej hmotnosti jedenkrát za 4 týždne počas 6 mesiacov sa u dvoch psov vyvinuli zlomeniny panvy. Vzhľadom k prítomnosti osteolýzy trabekulárnej kosti, nemožno u ošetrovaných zvierat vylúčiť spontánne zlomeniny v rôznej miere v spojitosti s osteolýzou na iných miestach kostí. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

U psov sa pozorovalo po jednom injekčnom podaní aktivít 166 a 497 kBq na kg telesnej hmotnosti (3- a 9-násobok klinicky odporúčanej dávky) odlupovanie sietnice, nie však po opakovanom podávaní klinicky odporúčanej aktivity 55 kBq na kg telesnej hmotnosti jedenkrát každé 4 týždne po dobu 6 mesiacov. Presný mechanizmus vyvolania odlupovania sietnice je neznámy, ale údaje z literatúry naznačujú, že rádium sa špecificky vstrebaáva v *tapetum lucidum* očí psov. Keďže ľudia nemajú *tapetum lucidum*, klinický význam týchto nálezov pre ľudí je nejasný. V klinických skúšaníach nebol hlásený žiadny prípad odlúčenia sietnice.

V orgánoch zúčastňujúcich sa na vylučovaní chloridu radnatého-223 sa nepozorovali žiadne histologické zmeny.

7 až 12 mesiacov po začatí liečby sa u potkanov pri klinicky relevantných dávkach pozorovali osteosarkómy, ktoré sú známym následkom použitia osteotropných rádionuklidov. Osteosarkómy sa nepozorovali v skúšaníach u psov. V klinických skúšaníach so Xofigom nebol hlásený žiadny prípad osteosarkómu. Riziko vzniku osteosarkómov u pacientov s expozíciou rádiu-223 nie je v súčasnosti známe. Prítomnosť zmien vo forme novotvarov iných než osteosarkómov bola hlásená aj v dlhodobějších (12- až 15-mesačných) štúdiách toxicity u potkanov (pozri časť 4.8).

Embryotoxicita/Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšaníach reprodukčnej a vývojovej toxicity. Vo všeobecnosti platí, že rádionuklidy vyvolávajú reprodukčné a vývojové zmeny.

Po jednorazovom podaní chloridu radnatého 223 s aktivitou $\geq 2\,270$ kBq/kg telesnej hmotnosti (≥ 41 -násobok klinicky odporúčanej aktivity) sa pozoroval minimálny počet abnormálnych spermatoocytov v niekoľkých semenonosných kanálikoch v semenníkoch samcov potkanov. Semenníky sa inak zdali byť normálne fungujúce a nadsemenníky vykazovali normálny obsah spermatoocytov. Po jednorazovom alebo po opakovanom podávaní chloridu radnatého 223 s aktivitou ≥ 359 kBq/kg telesnej hmotnosti ($\geq 6,5$ -násobok klinicky odporúčanej aktivity) sa u samíc potkanov pozorovali maternicové polypy (endometriálna stroma).

Keďže sa rádium-223 distribuuje najmä do kosti, potenciálne riziko nežiaducich účinkov v mužských pohlavných žľazách u pacientov s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty je veľmi nízke, ale nemožno ho vylúčiť (pozri časť 4.6).

Genotoxicita/Karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania mutagénneho a karcinogénneho potenciálu Xofiga. Rádionuklidy sa vo všeobecnosti považujú za genotoxické a karcinogénne.

Farmakologické skúšania bezpečnosti

Nepozorovali sa žiadne významné účinky na systémy životne dôležitých orgánov, t. j. kardiovaskulárny (pes), respiračný ani centrálny nervový systém (potkan), po podaní jednorazovej aktivity od 479 do 1 100 kBq na kg telesnej hmotnosti (9- [pes] až 20-násobok [potkan] klinicky odporúčanej aktivity).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu
Citronan sodný
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková, zriedená

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávanie Xofiga sa má vykonávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I uzavretá sivou zátkou z brómbutylovej gummy obalenou fóliou z etylén-tetrafluoretylénu (ETFE) alebo bez nej, obidve uzavreté hliníkovým tesniacim viečkom, obsahujúca 6 ml injekčného roztoku.

Injekčná liekovka sa uchováva v olovej nádobe.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

Rádiofarmaká majú prijímať, používať a podávať len osoby oprávnené na zaobchádzanie s rádiofarmakami v určenom zdravotníckom zariadení. Prijem, uchovávanie, používanie, preprava a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným povoleniam kompetentných národných inštitúcií.

S Xofigom sa má zaobchádzať takým spôsobom, ktorý zodpovedá požiadavkám radiačnej bezpečnosti a požiadavkám kvality liekov. Musia sa prijať príslušné aseptické opatrenia.

Ochrana pred radiáciou

Gama žiarenie súvisiace s rozpadom rádia-223 a jeho produktov rozpadu umožňuje meranie radioaktivity Xofiga a detekciu kontaminácie pomocou štandardných zariadení.

Podávanie rádiofarmák je spojené s rizikami pre iné osoby súvisiacimi s možným ožiareníím alebo kontamináciou rozliatym močom, stolicou a zvratkami. Preto sa musia vykonať preventívne opatrenia na radiačnú ochranu v súlade s národnými a miestnymi predpismi. Pri manipulácii s materiálmi, ako je posteľná bielizeň, ktoré prichádzajú do styku s takými telesnými tekutinami je potrebná opatrnosť. Aj keď je rádium-223 najmä alfa žiarič, s rozpadom rádia-223 a jeho rádioaktívnych dcérskeho izotopov je spojené žiarenie gama a beta. Externá radiačná expozícia spojená s manipuláciou s dávkami pre pacientov je značne nižšia v porovnaní s inými rádiofarmakami na terapeutické účely, pretože podaná rádioaktivita bude zvyčajne nižšia než 8 MBq. Avšak z dôvodu zachovania princípu ALARA („*As Low As Reasonably Achievable*“, čiže „tak nízke, ako možno rozumne dosiahnuť“) sa na minimalizáciu radiačnej expozície odporúča minimalizovať čas strávený v oblasti zdrojov žiarenia, maximalizovať vzdialenosť od zdrojov žiarenia a používať dostatočné tienenie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. S akýmkoľvek materiálom použitým v súvislosti s prípravou alebo podaním Xofiga treba zaobchádzať ako s rádioaktívnym odpadom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/873/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. november 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. jún 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2020

11. DOZIMETRIA

Výpočet absorbovanej dávky žiarenia bol vykonaný na základe klinických údajov o biologickej distribúcii. Výpočty absorbovaných dávok boli vykonané použitím softvéru OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling; vyhodnotenie/exponenciálne modelovanie úrovne dávok vnútri orgánov) založeného na algoritme medicínskej vnútornej dávky žiarenia (Medical Internal Radiation Dose, MIRD), ktorý sa bežne používa pre schválené rádionuklidy vyžarujúce beta a gama žiarenie. Pre rádium-223, ktoré je primárne alfa žiaričom, boli vykonané ďalšie predpoklady pre črevá, červenú kostnú dreň a kostné/osteogénne bunky, aby sa získali najlepšie možné výpočty absorbovanej dávky pre Xofigo po zohľadnení jeho pozorovanej biologickej distribúcie a špecifických charakteristík (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Vypočítané absorbované dávky žiarenia v orgánoch

Cieľový orgán	Alfa ¹ žiarenie (Gy/MBq)	Beta žiarenie (Gy/MBq)	Gama žiarenie (Gy/MBq)	Celková dávka (Gy/MBq)	Variačný koeficient (%)
Nadobličky	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Mozog	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Prsníky	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Stena žľáz	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Stena LLI ²	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Stena tenkého čreva	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Stena žalúdka	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Stena ULI ³	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Stena srdca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Obličky	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Pečeň	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pľúca	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Sval	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Vaječníky	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Červená kostná dreň	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogénne bunky	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Koža	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Slezina	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Semenníky	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Týmus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Štítna žľaza	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Stena močového mechúra	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Maternica	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Celé telo	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Keďže vo väčšine pozorovaných mäkkých tkanív nedochádzalo k žiadnej absorpcii rádia-223, podiel žiarenia alfa na celkovej orgánovej dávke bol pre tieto orgány stanovený na nulu.

² LLI: dolná časť hrubého čreva

³ ULI: horná časť hrubého čreva

⁴ Údaje o dávke absorbovanej pľúcami sú založené na výpočte odvodenom od modelu, ktorý využíva súhrnné údaje od všetkých subjektov o aktivite v krvi v závislosti od času.

Hematologické nežiaduce liekové reakcie pozorované v klinických skúšaníach so Xofigom majú oveľa nižšiu frekvenciu výskytu a závažnosť než tie, ktoré možno očakávať z vypočítaných absorbovaných dávok pre červenú kostnú dreň. To môže súvisieť s priestorovou distribúciou alfa žiarenia spôsobujúcou nerovnomernú dávku žiarenia pre červenú kostnú dreň.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Tento liek sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Xofigo je číry, bezfarebný roztok, ktorý sa v prípade zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia obalu nesmie použiť.

Xofigo je roztok pripravený na použitie a nemá sa riediť alebo miešať so žiadnymi inými roztokmi.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Objem určený na podanie pre konkrétneho pacienta sa má vypočítať na základe:

- telesnej hmotnosti pacienta (kg)
- veľkosti jednotkovej dávky jednotkovej aplikovanej aktivity (55 kBq/kg telesnej hmotnosti)
- objemovej aktivity rádiofarmaka (1 100 kBq/ml) ku referenčnému dátumu. Referenčný dátum je uvedený na injekčnej liekovke a na štítku oloveného obalu.
- hodnoty korekčného faktora (Decay correction factor , DK) na korekciu fyzikálneho rozpadu rádia-223. Tabuľka korekčných faktorov sa poskytuje ako súčasť príručky ku každej injekčnej liekovke (pred písomnou informáciou pre používateľa).

Množstvo rádioaktivity v pripravenom objeme sa musí potvrdiť meraním v správne kalibrovanom merači aktivity (kalibrátore dávok).

Celkový objem na podanie pacientovi sa vypočíta nasledovne:

$$\text{Objem určený na podanie (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť (kg)} \times \text{aktivity (55 kBq/kg tel.hmotnosti)}}{\text{DK faktor} \times 1\,100 \text{ kBq/ml}}$$

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.