

**PRÍLOHA I**  
**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 1000 kBq/ml injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

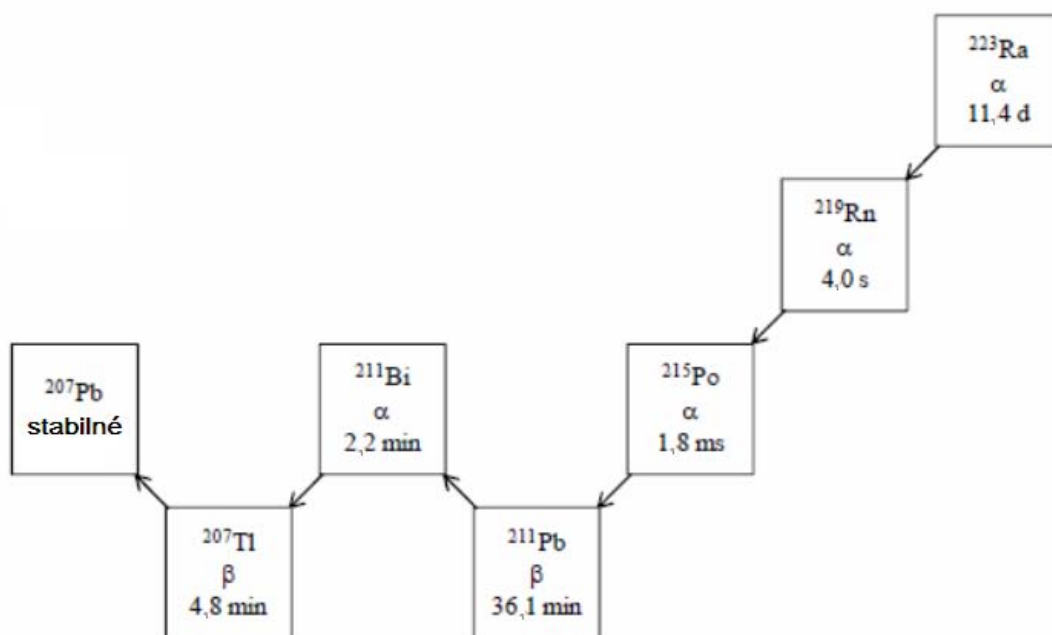
Každý ml roztoku obsahuje 1000 kBq chloridu radnatého Ra 223 (chlorid radnatý 223), čo zodpovedá 0,53 ng rádia-223 k referenčnému dátumu. Rádium je prítomné v roztoku ako voľný ión.

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml roztoku (6,0 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 sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s kastrocačne rezistentnou rakovinou prostaty s prítomnosťou symptomatických kostných metastáz, bez prítomnosti viscerálnych metastáz.

#### 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 50 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.

##### *Starší pacienti*

Medzi staršími pacientmi (vo veku  $\geq 65$  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.

##### *Pacienti s poškodením funkcie pečene*

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

Keďže rádio-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.

##### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek*

V klinickom skúšaní fázy III sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klérens kreatinínu [CLCR]: 50 až 80 ml/min.) a s normálnou funkciou obličiek. U 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 o pacientoch 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*

Bezpečnosť a účinnosť Xofiga sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neskúmali. Neexistuje relevantné použitie tohto lieku u pediatrickej populácie v indikácii karcinómu prostaty.

##### Spôsob podávania

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

Intravenózný 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**

Nie sú známe žiadne kontraindikácie pri použití Xofiga.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### 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 by mal 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

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 malígne 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 skúšaní počas troch rokov neboli hlásené žiadne prípady Xofigom vyvolanej rakoviny.

## Pomocné látky so známym účinkom

V závislosti od podaného objemu môže tento liek obsahovať do 2,35 mmol (54 mg) sodíka v jednej dávke. Toto sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

## **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 spermatogézu 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 laktácia

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**

Neexistuje žiadny dôkaz a ani sa neočakáva, že by Xofigo malo 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 a trombocytopénia.

**Najzávažnejšími** nežiaducimi reakciami boli trombocytopénia 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 skúšaniach u pacientov liečených Xofigom**

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia	neutropénia, pancytopenia, leukopénia	lymfopénia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, nauzea		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		reakcie v mieste podania	

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

#### *Trombocytopenia a neutropénia*

Trombocytopenia (všetky stupne) sa vyskytovala u 11,5 % pacientov liečených Xofigom a u 5,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Trombocytopenia 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 trombocytopenie 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 trombocytopenia (všetky stupne) hlásená u 19,6 % pacientov liečených Xofigom a u 6,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Trombocytopenia 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

## **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 250 kBq na kg telesnej hmotnosti a nepozorovali sa žiadne toxicity obmedzujúce dávku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: 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/mikrometer) 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 mikrometrov (menej než 10 bunkových priemerov), čo minimalizuje poškodenie okolitého zdravého tkaniva.

#### Farmakodynamické účinky

V porovnaní s placebom došlo k signifikantnému 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 [S-CTX-I] a priečne sa viažuci C-telopeptid kolagénu typu I [ICTP]).

### 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 kastrocenne 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. Sekundárne ukazovatele zahŕňali dobu do vzniku symptomatických kostných príhod (SSE), progresiu ALP a PSA.

V čase vopred plánovanej priebežnej analýzy (potvrdzujúca analýza) bolo randomizovaných spolu 809 pacientov v pomere 2:1 na intravenózne podávanie Xofiga 50 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 prekrížením (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 26 % 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**

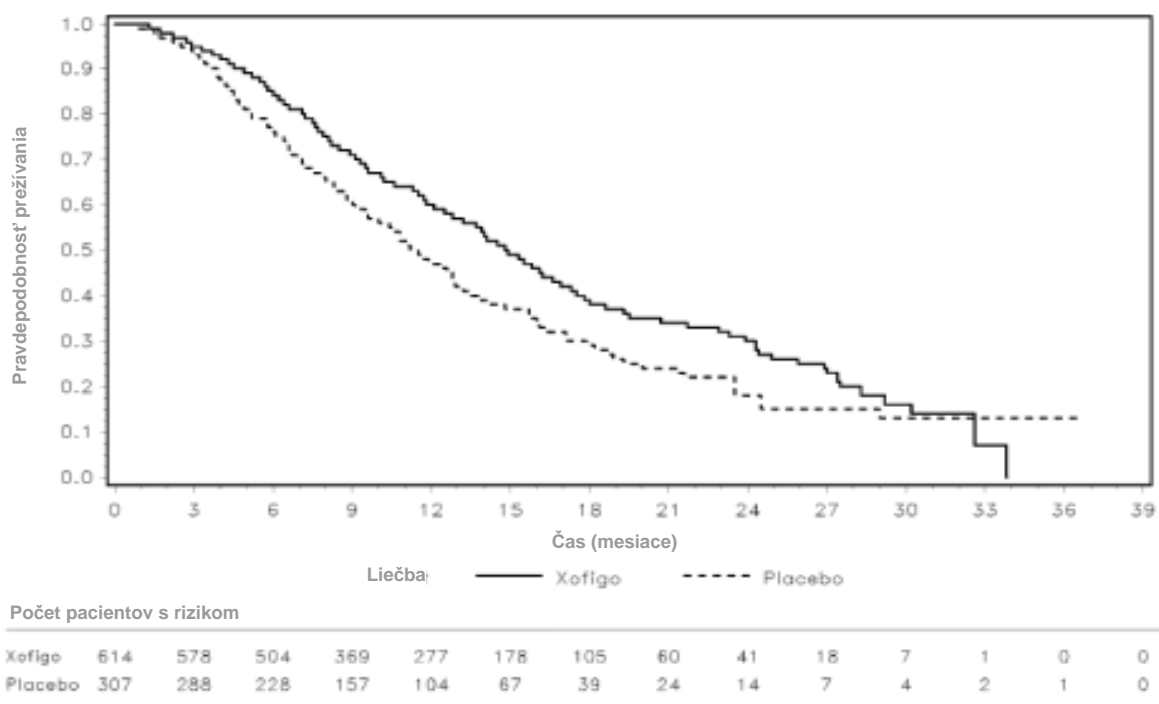
Parameter účinnosti	Xofigo	Placebo
<b>Priebežná analýza</b>	N=541	N=268
Počet úmrtí (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)	14,0 (12,1-15,8)	11,2 (9,0-13,2)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % IS)	0,695 (0,552-0,875)	
Hodnota p <sup>a</sup> (2-stranná)	0,00185	
<b>Aktualizovaná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

IS = interval spoľahlivosti

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Miera rizika (Xofigo verzus 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		Analýza časov do výskytu udalostí (95 % IS)				
		[počet (%) pacientov]		[medián počtu mesiacov]		Miera rizika	Hodnota p	
		Xofigo N=541	Placebo N=268	Xofigo N=541	Placebo N=268	<1 v prospech Xofiga	(deskriptívna analýza)	
Symptomatické kostné príhody (SSE)	Zložený koncový ukazovateľ SSE	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (122-196)	8,4 (7,2-NE) <sup>b</sup>	0,610 (0,461-0,807)	0,00046	
	Zložky SSE	Externá rádioterapia pre úľavu od bolesti	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (129-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 <sup>c</sup>	79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5-4,1)	0,162 (0,120-0,220)	<0,00001
Progresia PSA <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Nemožno stanoviť vzhľadom na nedostatočný počet udalostí po mediáne.

<sup>c</sup> Definované ako zvýšenie o  $\geq 25$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou/nadirom.

<sup>d</sup> Definované ako zvýšenie o  $\geq 25$  % a zvýšenie absolútnej hodnoty o  $\geq 2$  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 hladiny celkovej alkalickéj fosfatázy (ALP), súbežného používania bisfosfonátov a predchádzajúceho použitia docetaxelu.

#### 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 (17 %) pacientov v skupine so Xofigom a 54 (16,8 %) pacientov v skupine s placebom cytotoxickú chemoterapiu v rôznych časoch po poslednej liečbe. V týchto dvoch skupinách neboli zrejme žiadne rozdiely hematologických laboratórnych hodnôt.

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Xofigom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom prostaty (s výnimkou rabdomyosarkómu) (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 46 do 250 kBq/kg. Farmakokinetické údaje, údaje o biologickej distribúcii a dozimetrii sa získali u 6 pacientov pri aktivite 100 kBq/kg podanej dvakrát s odstupom 6 týždňov a u 10 pacientov pri aktivite 50, 100 alebo 200 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 úroveň aktivity v kostiach v rozsahu od 44 % do 77 %.

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 žľčovými 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 (46 až 250 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 osteogénézy a pozorovali sa počínajúc od najnižšej aktivity 20 kBq na kg telesnej hmotnosti (0,4-násobok klinicky odporúčanej dávky).

U psov sa pozorovali hematologické zmeny počínajúc najnižšou aktivitou 50 kBq/kg, čo je klinicky odporúčaná dávka. Myelotoxicita obmedzujúca dávku sa pozorovala u psov po jednom podaní dávky 450 kBq chloridu radnatého 223 na kg telesnej hmotnosti (9-násobok klinicky odporúčanej aktivity).

Po opakovanom podaní klinicky odporúčanej aktivity 50 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 150 a 450 kBq na kg telesnej hmotnosti (3- a 9-násobok klinicky odporúčanej dávky) odlupovanie sietnice, nie však po opakovanom podávaní klinicky odporúčanej aktivity 50 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 vstrebáva v *tapetum lucidum* očí psov. Keďže ľudia nemajú *tapetum lucidum*, klinický význam týchto nálezov pre ľudí je nejasný. V klinických skúšaniach 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 skúšaniach u psov. V klinických skúšaniach 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 dlhodobjších (12- až 15-mesačných) štúdiách toxicity u potkanov (pozri časť 4.8).

#### Embryotoxicita/Reprodukčná toxicita

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

Po jednorazovom podaní chloridu radnatého 223 s aktivitou  $\geq 2\ 054$  kBq/kg telesnej hmotnosti ( $\geq 41$ -násobok klinicky odporúčanej aktivity) sa pozoroval minimálny počet abnormálnych spermatocytov v niekoľkých semenonosných kanálikoch v semenníkoch samcov potkanov. Semenníky sa inak zdali byť normálne fungujúce a nadsemenníky vykazovali normálny obsah spermatocytov. Po jednorazovom alebo po opakovanom podávaní chloridu radnatého 223 s aktivitou  $\geq 325$  kBq/kg telesnej hmotnosti ( $\geq 6,5$ -násobok klinicky odporúčanej aktivity) sa u samic 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 kastročne 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 450 do 1000 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  
Citran sodný  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková, zriedená

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa klinické skúšania 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 chlorobutylovej gumy a hliníkovým tesniacim viečkom, obsahujúca 6 ml injekčného roztoku.

Injekčná liekovka sa uchováva v olovenej 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 dcérskych 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.

Akýkoľvek nepoužitý liek alebo materiál sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi. S akýmkoľvek materiálom použitým v súvislosti s prípravou alebo podaním Xofiga treba zaobchádzať ako s rádioaktívnym odpadom.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlín  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/873/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

## **11. DOZIMETRIA**

Výpočet absorbovanej dávky žiarenia bol vykonaný na základe klinických údajov o biologickej distribúcii. Výpočty absorbovaných dávok boli vykonané použitím softvéru OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling; 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 <sup>1</sup> 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 žlčníka	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Stena LLI <sup>2</sup>	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
Stena tenkého čreva	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Stena žalúdka	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
Stena ULI <sup>0</sup>	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Stena srdca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Obličky	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Pečeň	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pľúca	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
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	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogénne bunky	1,14000	0,01490	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	0,02311	16

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> LLI: dolná časť hrubého čreva

<sup>3</sup> ULI: horná časť hrubého čreva

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 s 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 (50 kBq/kg telesnej hmotnosti)
- objemovej aktivity rádiofarmaka (1 000 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:

$$\text{Objem určený na podanie (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť (kg)} \times \text{aktivita (50 kBq/kg tel.hmotnosti)}}{\text{DK faktor} \times 1\,000 \text{ kBq/ml}}$$

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

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



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Algeta ASA  
Kjelsåsveien 172 A  
NO-0884 Oslo  
Nórsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO NA VNÚTORNOM OBALE**

**OLOVENÁ NÁDOBA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xofigo 1 000 kBq/ml injekčný roztok  
Chlorid radnatý Ra 223

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Chlorid radnatý Ra 223

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Voda na injekciu, citran sodný, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok  
6 ml  
1 000 kBq/ml v 12. h (SEČ) ref. dátum: [DD/MM/RRRR]  
6,0 MBq/injekčná liekovka v 12. h (SEČ) ref. dátum: [DD/MM/RRRR]

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Na intravenózne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávanie sa má vykonávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlín  
Nemecko

[Bayer logo]

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/873/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Xofigo 1 000 kBq/ml injekčný roztok  
Chlorid radnatý Ra 223  
Na vnútrožilové použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

6 ml  
6,0 MBq/vial o 12 h (SEČ) ref. dátum: [DD/MM/RRRR]

**6. INÉ**



[Bayer logo]

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Xofigo 1 000 kBq/ml injekčný roztok Chlorid radnatý Ra 223

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete v časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, ktorý bude dohliadať nad vykonávaním tohto postupu.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Xofigo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xofigo
3. Ako používať Xofigo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xofigo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Xofigo a na čo sa používa

Tento liek obsahuje liečivo chlorid radnatý Ra 223 (chlorid radnatý 223).

Xofigo sa používa na liečbu dospelých pacientov s pokročilou, kastračne rezistentnou rakovinou prostaty. Ide o rakovinu prostaty (orgán mužského reprodukčného systému), ktorá nereaguje na liečbu znižujúcu hladinu mužských hormónov. Xofigo sa používa, iba keď sa choroba rozšírila do kostí, ale nie je známe, že by sa rozšírila do iných vnútorných orgánov a spôsobuje príznaky ochorenia (napr. bolesť).

Xofigo obsahuje rádioaktívnu látku rádium-223, ktorá sa správa ako vápnik vyskytujúci sa v kostiach. Po injekcii do tela pacienta sa rádium-223 dostáva na miesto rozšírenia rakoviny v kosti a vyžaruje rádioaktivitu s krátkym dosahom (alfa častice), ktorá zabíja okolité nádorové bunky.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xofigo

##### **Xofigo sa nesmie podávať**

Nie sú známe žiadne okolnosti, kedy sa nemôže Xofigo podávať.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Xofigo, obráťte sa na svojho lekára

- Xofigo môže viesť k poklesu počtu krviniek a krvných doštičiek. **Pred začatím liečby a pred každou následnou dávkou váš lekár vykoná vyšetrenia krvi.** V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení váš lekár rozhodne, či možno začať liečbu, pokračovať v nej alebo či ju treba odložiť alebo ukončiť. Ak trpíte **zníženou tvorbou krviniek v kostnej dreni**, napr. ak ste predtým dostali chemoterapiu (iné lieky používané na zabíjanie rakovinových buniek) a/alebo liečbu ožarovaním, môžete byť viac ohrozený a lekár vám podá Xofigo s opatnosťou.
- Ak sa nádor značne rozšíril do kosti, s vyššou pravdepodobnosťou môžete mať znížené množstvo krviniek a krvných doštičiek, preto vám lekár podá Xofigo s opatnosťou.
- Obmedzené dostupné údaje nenaznačujú žiadne významné rozdiely v tvorbe krviniek u pacientov liečených chemoterapiou po liečbe Xofigom v porovnaní s tými, ktorí nedostali Xofigo.
- Ak trpíte neliečenou **kompresiou miechy** alebo ak sa predpokladá, že u vás vzniká kompresia miechy (tlak na nervy v mieche, ktorý môže spôsobovať nádor alebo iné poškodenie) pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom bude váš lekár najskôr liečiť toto ochorenie štandardnou liečbou.
- Ak u vás dôjde k **zlomenine kosti**, váš lekár pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom najskôr stabilizuje zlomenú kosť.
- K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Xofiga u pacientov s **Crohnovou chorobou** (dlhotrvajúce zápalové ochorenie čriev) a s **ulceróznou kolitídou** (dlhotrvajúci zápal hrubého čreva). Keďže sa Xofigo vylučuje stolicou, akútne zápalové ochorenie čriev (zápal čriev) sa tým môže zhoršiť. Preto ak trpíte týmito ochoreniami, váš lekár starostlivo zváži, či sa môžete liečiť Xofigom.
- Ak užívate alebo ste užívali bisfosfonáty alebo ste dostávali chemoterapiu pred liečbou Xofigom, informujte o tom svojho lekára. Riziko *osteonekrózy čeľuste* (odumreté tkanivo v čeľustnej kosti, ktoré sa pozoruje najmä u pacientov liečených bisfosfonátmi) nemožno vylúčiť (pozri časť 4).
- Xofigo má podiel na vašom celkovom dlhodobom kumulovanom vystavení sa žiareniu. Dlhotrvalé kumulatívne vystavenie sa žiareniu môže zvyšovať riziko rozvoja rakoviny (najmä rakoviny kostí a leukémie) a dedičných chýb. Neboli hlásené žiadne prípady rakoviny spôsobené Xofigom v klinických skúšaníach v priebehu až 3 rokov.
- 

### Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na používanie u detí a dospievajúcich.

### Iné lieky a Xofigo

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania s inými liekmi.

Ak užívate vápnik, fosfáty a/alebo vitamín D, váš lekár dôkladne zváži, či je potrebné pred začatím liečby Xofigom dočasne prerušiť užívanie týchto látok.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o **použití Xofiga spolu s chemoterapiou** (iné lieky používané na zabíjanie rakovinových buniek).

Použitie Xofiga spolu s chemoterapiou môže ďalej znížiť počet krviniek a krvných doštičiek.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo a dojčenie

Xofigo nie je určené na použitie u žien a nesmie sa podávať ženám, ktoré sú alebo môžu byť tehotné alebo ktoré dojčia.

### Antikoncepcia u mužov a žien

Ak máte pohlavný styk so ženou, ktorá môže otehotnieť, odporúča sa používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby Xofigom a do 6 mesiacov po jej skončení.

### **Plodnosť**

Existuje možné riziko, že žiarenie z Xofiga by mohlo mať vplyv na vašu plodnosť. Spýtajte sa vášho lekára, ako vás to môže ovplyvniť, najmä ak plánujete mať v budúcnosti deti. Pred začatím liečby sa odporúča poradiť ohľadom konzervácie spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Považuje sa za nepravdepodobné, že by Xofigo ovplyvňovalo schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Xofigo obsahuje sodík**

V závislosti na podanom množstve môže tento liek obsahovať do 54 mg sodíka v dávke. Toto sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

## **3. Ako používať Xofigo**

Používanie, manipulácia a likvidácia liekov ako Xofigo podlieha prísny predpisom. Bude sa používať iba na špecializovaných klinických pracoviskách. S týmto liekom bude manipulovať a podá vám ho iba kvalifikovaný personál vyškolený v jeho bezpečnom používaní. Tento personál bude dbať na mimoriadnu opatrnosť, aby sa zaistilo bezpečné používanie tohto lieku a oboznámi vás so všetkými vykonávanými postupmi.

Dávka, ktorú dostanete závisí od vašej telesnej hmotnosti. Lekár, ktorý dohliada na tento postup, vypočíta množstvo Xofiga, ktoré sa použije vo vašom prípade.

Odporúčaná dávka Xofiga je 50 kBq (Becquerel je jednotka používaná na vyjadrenie rádioaktivity) na kilogram telesnej hmotnosti.

Úprava dávkovania nie je potrebná, ak máte 65 rokov alebo ste starší alebo ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.

### **Ako sa Xofigo podáva a vykonanie postupu**

Xofigo sa podáva pomalou injekciou cez ihlu do jednej z vašich žíl (intravenózne). Zdravotnícky pracovník pred podaním injekcie a po nej vypláchne vnútrožilovú hadičku alebo kanylu fyziologickým roztokom.

### **Trvanie liečby**

- Xofigo sa podáva raz za 4 týždne, celkovo 6 injekcií.
- Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti liečby s viac ako 6 injekciami Xofiga.

### **Po podaní Xofiga**

Pri manipulácii s materiálmi, ako je posteľná bielizeň, ktoré prichádzajú do styku s telesnými tekutinami (napr. únik moču, stolice, zvratky a pod.) je potrebná opatrnosť. Xofigo sa vylučuje najmä stolicou. Ak budete musieť po použití tohto lieku vykonať akékoľvek špeciálne preventívne opatrenia, lekár vás bude o tom informovať. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

### **Ak ste dostali viac Xofiga, ako máte**

Predávkovanie je nepravdepodobné.

Avšak, v prípade náhodného predávkovania váš lekár začne vhodnú podpornú liečbu a bude u vás sledovať zmeny počtu krviniek a gastrointestinálne symptómy (napríklad hnačku, nevoľnosť [napínanie na vracanie], vracanie).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Xofiga, opýtajte sa lekára, ktorý dohliada nad vykonávaním tohto postupu.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

**Najzávažnejšími vedľajšími účinkami** u pacientov, ktorí dostávali Xofigo sú:

- **pokles počtu krvných doštičiek** (trombocytopenia),
- **pokles počtu neutrofilov, určitého druhu bielych krviniek** (neutropénia, ktorá môže spôsobiť zvýšené riziko infekcie).

Váš lekár vám pred začatím liečby a pred každou injekciou vyšetří krv, aby skontroloval počet vašich krviniek a krvných doštičiek (pozri tiež časť 2).

Ak **spozorujete nasledujúce prejavy, okamžite kontaktujte vášho lekára**, pretože to môžu byť príznaky trombocytopenie alebo neutropénie (pozri vyššie):

- **akákoľvek neobvyklá podliatina**,
- silnejšie **krvácanie** než obvykle po zranení,
- **horúčka**,
- alebo ak sa zdá, že máte mnoho **infekcií**.

**Najčastejšími vedľajšími účinkami** u pacientov dostávajúcich Xofigo (veľmi časté [môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí]) sú:

- **hnačka, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie a trombocytopenia (pokles počtu krvných doštičiek)**.

**Ďalšie možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa ich pravdepodobnosti výskytu:**

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- pokles počtu neutrofilov, typu bielych krviniek (neutropénia, ktorá môže viesť k zvýšenému riziku infekcie),
- pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopenia),
- reakcie v mieste podania injekcie (napríklad sčervenanie pokožky, bolesť a opuch).

**Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- pokles počtu lymfocytov, typu bielych krviniek (lymfopénia).

Xofigo prispieva k vášmu celkovému dlhodobému vystaveniu rádioaktivity, ktorej účinok sa zráta.

Dlhodobé vystavenie rádioaktivity, ktorej účinok sa zráta u vás môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny (najmä rakoviny kostí a leukémie) a dedičných porúch. V klinických skúšaní s následným sledovaním po dobu až troch rokov neboli hlásené žiadne prípady rakoviny vyvolanej Xofigom.

Ak máte príznaky, ako sú bolesti, opuch alebo znečítlenie čeluste, "pocit ťažkej čeluste" alebo uvoľnenie zuba, obráťte sa na svojho lekára. U pacientov liečených Xofigom sa vyskytli prípady *osteonekrózy čeluste* (odumreté tkanivo v kosti čeluste, ktorá je hlavne u pacientov liečených bisfosfonátmi). Všetky tieto prípady sa pozorovali iba u pacientov užívajúcich bisfosfonáty pred alebo pri súbežnej liečbe Xofigom a pri chemoterapii pred začatím liečby so Xofigom.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Xofigo

Nebudete musieť uchovávať tento liek. Za uchovávanie tohto lieku vo vhodných priestoroch zodpovedá odborný lekár. Uchovávanie rádiofarmák sa bude vykonávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

Nasledujúce informácie sú určené len pre odborného lekára:

Xofigo sa nesmie používať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a olovenej nádobe. Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Xofigo nesmie byť použité v prípade zmeny sfarbenia, výskytu pevných častíc alebo poškodenia obalu.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Xofigo obsahuje

- **Liečivo** je chlorid radnatý Ra 223 (chlorid radnatý 223).
- Každý ml roztoku obsahuje 1 000 kBq chloridu radnatého Ra-223, čo zodpovedá 0,53 ng rádia-223 k referenčnému dátumu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml roztoku (6 000 kBq chloridu radnatého 223 k referenčnému dátumu).
- **Ďalšie zložky** sú: voda na injekciu, citran sodný, chlorid sodný a kyselina chlorovodíková (ďalšie informácie o sodíku, pozri časť 2).

### Ako vyzerá Xofigo a obsah balenia

Xofigo je číry a bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke uzavretej sivou zátkou z chlorobutylovej gumy a hliníkovým uzáverom. Injekčná liekovka sa uchováva v olovenej nádobe.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG  
13342 Berlín  
Nemecko

#### Výrobca

Algeta ASA  
Kjelsåsveien 172 A  
NO-0884 Oslo  
Nórsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 81 401 01

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33 (0)3 28 16 34 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.:+36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.**

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

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Úplný súhrn charakteristických vlastností lieku Xofigo je súčasťou tejto príručky, s cieľom poskytnúť zdravotníckym pracovníkom ďalšie vedecké a praktické informácie o podávaní a používaní tohto rádioaktívneho lieku.