

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xofigo 1100 kBq/mL ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

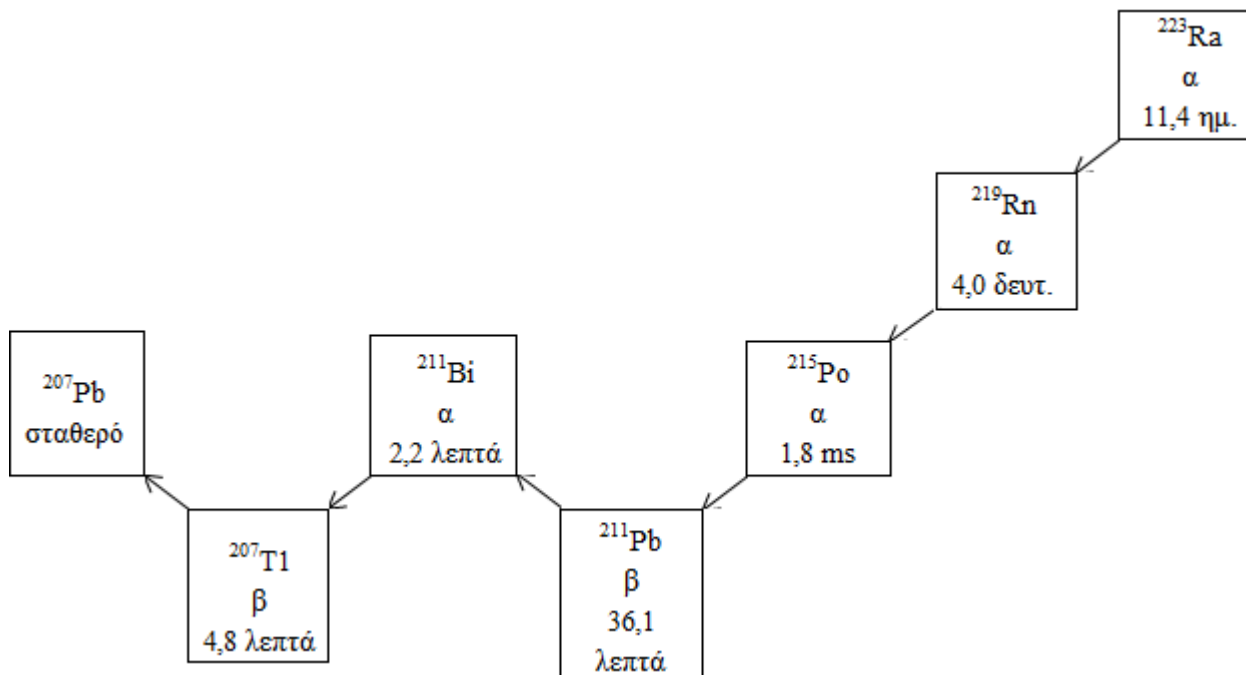
Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1100 kBq διχλωριδίου του ραδίου Ra 223 (διχλωριδίο του ραδίου-223), που αντιστοιχεί σε 0,58 ng ραδίου-223 κατά την ημερομηνία αναφοράς. Το ράδιο είναι παρόν στο διάλυμα ως ελεύθερο ιόν.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL διαλύματος (6,6 MBq διχλωριδίου του ραδίου-223 κατά την ημερομηνία αναφοράς).

Το ράδιο - 223 είναι ένας εκπομπός σωματιδίων άλφα με χρόνο ημιζωής 11,4 ημέρες. Η ειδική ενεργότητα του ραδίου-223 είναι 1,9 MBq/ng.

Η διάσπαση έξι σταδίων του ραδίου-223 σε μόλυβδο- 207 λαμβάνει χώρα μέσω θυγατρικών μικρής ημιζωής, και συνοδεύεται από έναν αριθμό εκπομπών άλφα, βήτα και γάμμα, με διαφορετικές ενέργειες και πιθανότητες εκπομπής. Το κλάσμα της ενέργειας που εκπέμπεται από το ράδιο - 223 και τα θυγατρικά του ως σωματίδια άλφα είναι 95,3% (εύρος ενέργειας 5,0 - 7,5 MeV). Το κλάσμα που εκπέμπεται ως σωματίδια βήτα είναι 3,6% (οι μέσες ενέργειες είναι 0,445 MeV και 0,492 MeV), και το κλάσμα που εκπέμπεται ως ακτινοβολία γάμμα είναι 1,1% (εύρος ενέργειας 0,01 - 1,27 MeV).

Εικόνα 1: Αλυσίδα διάσπασης του ραδίου-223 με φυσικές ημιζωές και τρόπο διάσπασης:



Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 0,194 mmol (που ισοδυναμεί με 4,5 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο ισοτονικό διάλυμα με pH μεταξύ 6,0 και 8,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xofigo ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές μεταστάσεις στα οστά και χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Xofigo πρέπει να χορηγείται μόνο από άτομα εξουσιοδοτημένα να χειρίζονται ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6) και μετά από αξιολόγηση του ασθενούς από ειδικευμένο γιατρό.

Δοσολογία

Το δοσολογικό σχήμα του Xofigo είναι μία ενεργότητα των 55 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους, χορηγούμενη σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων για 6 ενέσεις.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα πέρα από 6 ενέσεις με το Xofigo δεν έχουν μελετηθεί.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τον υπολογισμό του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί, βλ. παράγραφο 12.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων (ηλικίας ≥ 65 ετών) και νεότερων ασθενών (ηλικίας < 65 ετών) στη μελέτη φάσης III.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xofigo δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Δεδομένου ότι το ράδιο - 223 δεν μεταβολίζεται από το ήπαρ ούτε αποβάλλεται μέσω της χολής, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του διχλωριδίου του ραδίου-223.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στην κλινική μελέτη φάσης III, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CLCR]: 50 έως 80 mL/min) και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια (CLCR: 30 έως 50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή (CLCR < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Ωστόσο, δεδομένου ότι η απέκκριση στα ούρα είναι ελάχιστη και η κύρια οδός αποβολής είναι μέσω των κοπράνων, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του διχλωριδίου του ραδίου-223.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xofigo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα μελετηθεί.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό, στην ένδειξη του καρκίνου του προστάτη.

Τρόπος χορήγησης

Το Xofigo προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται με βραδεία ένεση (γενικά έως 1 λεπτού).

Η γραμμική ενδοφλέβια πρόσβασης ή ο σωληνίσκος πρέπει να εκπλένονται με ισοτονικό ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν και μετά την ένεση του Xofigo.

Για πρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παραγράφους 6.6 και 12.

4.3 Αντενδείξεις

Δεν υπάρχουν γνωστές αντενδείξεις στη χρήση του Xofigo.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καταστολή του μυελού των οστών

Έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών, ιδίως θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία και πανκυτταροπενία, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Xofigo (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνεπώς, πρέπει να πραγματοποιείται αιματολογική αξιολόγηση των ασθενών κατά την έναρξη και πριν από κάθε δόση του Xofigo. Πριν από την πρώτη χορήγηση, ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι $\geq 1,5 \times 10^9/L$, ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/L$ και η αιμοσφαιρίνη $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Πριν από τις επόμενες χορηγήσεις, ο ANC πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/L$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/L$. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει επαναφορά σε αυτές τις τιμές εντός 6 εβδομάδων μετά την τελευταία χορήγηση του Xofigo παρά τη λήψη καθιερωμένης φροντίδας, η περαιτέρω θεραπεία με το Xofigo θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Ασθενείς με αποδείξεις μειωμένου αποθέματος μυελού των οστών π.χ. μετά από προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία (EBRT) ή ασθενείς με καρκίνο του προστάτη με προχωρημένη διάχυτη διήθηση του οστού (EOD4, “superscan”) πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή. Παρατηρήθηκε μία αυξημένη συχνότητα αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας σε αυτούς τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης φάσης III (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που πραγματοποιήθηκε μετά τη θεραπεία με Xofigo δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μετά το Xofigo είχαν παρόμοιο αιματολογικό προφίλ σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μετά το εικονικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xofigo σε ασθενείς με νόσο του Crohn και με ελκώδη κολίτιδα δεν έχουν μελετηθεί. Λόγω της απέκκρισης του Xofigo από τα κόπρανα, η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της οξείας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Το Xofigo πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Συμπίεση του νωτιαίου μυελού

Σε ασθενείς με επικείμενη ή εγκατεστημένη συμπίεση του νωτιαίου μυελού που δεν έχει αντιμετωπιστεί, η θεραπεία με την καθιερωμένη φροντίδα, όπως ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με το Xofigo.

Οστικά κατάγματα

Σε ασθενείς με οστικά κατάγματα, πρέπει να πραγματοποιείται ορθοπεδική σταθεροποίηση των καταγμάτων πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με το Xofigo.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Δεν μπορεί να αποκλειστεί αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά και Xofigo. Στη μελέτη φάσης III, περιπτώσεις ONJ έχουν αναφερθεί σε 0,67% (4/600) των ασθενών στο σκέλος του Xofigo σε σύγκριση με το 0,33% (1/301) των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με ONJ είχαν εκτεθεί επίσης προηγουμένως ή ταυτόχρονα σε θεραπεία με διφωσφονικά (π.χ. zoledronic acid) και προηγούμενος με χημειοθεραπεία (π.χ. docetaxel).

Δευτερεύοντα κακοήθη νεοπλάσματα

Το Xofigo συνεισφέρει στη συνολική μακροχρόνια αθροιστική έκθεση στην ακτινοβολία του ασθενούς. Συνεπώς, η μακροχρόνια αθροιστική έκθεση ενδέχεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου και κληρονομικών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για οστεοσάρκωμα, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και λευχαιμία ενδέχεται να αυξηθεί. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνου προκαλούμενου από το Xofigo σε κλινικές δοκιμές με παρακολούθηση για έως 3 χρόνια.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Ανάλογα με τον χορηγούμενο όγκο, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν μπορεί να περιέχει έως 2,35 mmol νατρίου (54 mg) ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Καθώς οι αλληλεπιδράσεις με ασβέστιο και φωσφορικό δεν μπορούν να αποκλεισθούν, η παύση λήψης συμπληρωματικών με αυτές τις ουσίες ή/και βιταμίνη D θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μερικές μέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με Xofigo.

Η συγχορηγούμενη χημειοθεραπεία με το Xofigo μπορεί να έχει αθροιστικές επιδράσεις στην καταστολή του μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορηγούμενης χημειοθεραπείας με το Xofigo δεν έχουν τεκμηριωθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το Xofigo.

Λόγω των δυνητικών επιδράσεων στη σπερματογένεση που σχετίζονται με την ακτινοβολία, συνιστάται στους άνδρες να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xofigo και έως 6 μήνες μετά από αυτήν.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Το Xofigo δεν ενδείκνυται στις γυναίκες. Το Xofigo δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που είναι, ή θα μπορούσαν να είναι, έγκυες ή θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του Xofigo στη γονιμότητα.

Με βάση τις μελέτες σε ζώα, υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ότι η ακτινοβολία από το Xofigo θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν ούτε αποδείξεις ούτε αναμένεται ότι το Xofigo θα επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Xofigo βασίζεται σε δεδομένα από 600 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Xofigo στη μελέτη φάσης ΙΙΙ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη **μεγαλύτερη συχνότητα** ($\geq 10\%$) σε ασθενείς που έλαβαν Xofigo ήταν διάρροια, ναυτία, έμετος και θρομβοπενία.

Οι **σοβαρότερες** ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία και ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών», παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Xofigo παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω (βλ. Πίνακα 1). Αυτές είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τα συνώνυμά του και οι σχετικές καταστάσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές είναι ταξινομημένες σύμφωνα με τις συχνότητές τους. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Xofigo

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία, λευκοπενία	Λεμφοπενία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, ναυτία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντιδράσεις της θέσης ένεσης	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

- *Θρομβοπενία και ουδετεροπενία*

Θρομβοπενία (όλοι οι βαθμοί) παρουσιάστηκε στο 11,5% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 6,3% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η συχνότητα της θρομβοπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει ντοσεταξέλη (2,8% στους ασθενείς που έλαβαν Xofigo έναντι 0,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ντοσεταξέλη (8,9% στους ασθενείς που έλαβαν Xofigo έναντι 2,9% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Στους EOD4 ασθενείς (“superscan”), αναφέρθηκε θρομβοπενία (όλων των βαθμών) στο 19,6% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 5,9% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετεροπενία (όλοι οι βαθμοί) αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η συχνότητα της ουδετεροπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει ντοσεταξέλη (0,8% στους ασθενείς που έλαβαν Xofigo έναντι 0,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ντοσεταξέλη (3,2% στους ασθενείς που έλαβαν Xofigo έναντι 0,6% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Σε μια μελέτη φάσης I, παρατηρήθηκε ναδίρ των αριθμών ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων στις 2 έως 3 εβδομάδες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης του Xofigo.

- *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης βαθμού 1 και 2, όπως ερύθημα, πόνος και οίδημα, αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν Xofigo και στο 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

- *Δευτεροπαθή κακοήθη νεοπλάσματα*

Το Xofigo συνεισφέρει στη συνολική μακροχρόνια αθροιστική έκθεση στην ακτινοβολία του ασθενούς. Η μακροχρόνια αθροιστική έκθεση στην ακτινοβολία μπορεί να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου και κληρονομικών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για οστεοσάρκωμα, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και λευχαιμία ενδέχεται να αυξηθεί.

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνου προκαλούμενου από το Xofigo σε κλινικές δοκιμές με παρακολούθηση για έως τρία χρόνια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν αναφορές ακούσιας υπερδοσολογίας με Xofigo κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση ακούσιας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης για πιθανή αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα.

Εφάπαξ δόσεις του Xofigo που περιέχουν ενεργότητα έως 276 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους αξιολογήθηκαν σε μια κλινική δοκιμή φάσης I και δεν παρατηρήθηκαν δοσοπεριοριστικές τοξικότητες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα θεραπευτικά ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, κωδικός ATC: V10XX03.

Μηχανισμός δράσης

Το Xofigo είναι ένα θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν που εκπέμπει σωματίδια άλφα.

Η δραστική του χαρακτηριστική ομάδα ράδιο - 223 (ως διγλωρίδιο του ραδίου- 223) μιμείται το ασβέστιο και στοχεύει επιλεκτικά τα οστά, ειδικότερα περιοχές οστικών μεταστάσεων, σχηματίζοντας σύμπλοκα με το μεταλλικό στοιχείο των οστών υδροξυαπατίτη. Η υψηλή γραμμική μεταφορά ενέργειας των εκπομπών άλφα (80 keV/μικρόμετρο) οδηγεί σε υψηλή συχνότητα θραύσεων δίκλωνου DNA στα παρακείμενα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα μια ισχυρή κυτταροτοξική δράση. Επιπρόσθετες αντιδράσεις στο μικροπεριβάλλον του όγκου συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών συνεισφέρουν επίσης στην *in vivo* αποτελεσματικότητα. Η εμβέλεια των σωματιδίων άλφα από το ράδιο - 223 είναι μικρότερη από 100 μικρόμετρα (μικρότερη από 10 κυτταρικές διαμέτρους), το οποίο ελαχιστοποιεί τη βλάβη στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά υπέρ του Xofigo και για τους πέντε βιοδείκτες ορού για οστικό μεταβολισμό που μελετήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II (δείκτες σχηματισμού οστού: οστική αλκαλική φωσφατάση[ALP], ολική ALP και προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I-N [PINP], δείκτες οστικής απορρόφησης: C-τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I [S-CTX-I] και διασταυρωμένο C-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I [ICTP]).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xofigo έχουν αξιολογηθεί σε μια διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη, πολλαπλών δόσεων, φάσης III, πολυκεντρική μελέτη (ALSYMPCA, EudraCT 2007 – 006195 - 1) σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις. Ασθενείς με σπλαγχνικές μεταστάσεις και κακοήγη λεμφαδενοπάθεια άνω των 3 εκατοστών αποκλείστηκαν.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Τα δευτερογενή τελικά σημεία συμπεριλάμβαναν χρόνο προς συμπτωματικά σκελετικά συμβάματα (SSE), ALP, και εξέλιξη PSA.

Κατά την καταληκτική ημερομηνία της προσχεδιασμένης ενδιάμεσης ανάλυσης (επιβεβαιωτική ανάλυση), ένα σύνολο 809 ασθενών τυχαίοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν Xofigo 55 kBq/κιλό ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους (N = 541) συν το βέλτιστο πρότυπο φροντίδας, ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο συν το βέλτιστο πρότυπο φροντίδας (N = 268). Το βέλτιστο πρότυπο φροντίδας περιλάμβανε π.χ. τοπική ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης, διφωσφονικά, κορτικοστεροειδή, αντιανδρογόνα, οιστρογόνα, εστραμουστίνη ή κετοκοναζόλη.

Μια επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση της ασφάλειας και της συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε σε 921 τυχαίοποιημένους ασθενείς πριν την υλοποίηση της διασταύρωσης (δηλ. προσφέροντας στους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου να λάβουν θεραπεία με το Xofigo).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη (πληθυσμός ενδιάμεσης ανάλυσης) ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων Xofigo και εικονικού φαρμάκου και παρουσιάζονται παρακάτω για το Xofigo:

- η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70 έτη (εύρος 49 έως 90 έτη).
- 87% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν βαθμολογία γενικής κατάστασης ECOG 0-1.
- 41% έλαβαν διφωσφονικά.

- 42% των ασθενών δεν έλαβαν προηγουμένως ντοσεταξέλη διότι θεωρήθηκαν μη επιλέξιμοι ή αρνήθηκαν να λάβουν ντοσεταξέλη.
- 46% των ασθενών δεν παρουσίαζαν πόνο ή κλίμακα Π.Ο.Υ. 1 (ασυμπτωματικοί ή ηπίως συμπτωματικοί) και 54% παρουσίαζαν πόνο, κλίμακα Π.Ο.Υ. 2-3.
- 16% των ασθενών είχαν <6 οστικές μεταστάσεις, 44% των ασθενών είχαν από 6 έως 20 οστικές μεταστάσεις, 40% των ασθενών είχαν περισσότερες από 20 οστικές μεταστάσεις ή «superscan».

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, το 83% των ασθενών έλαβε αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) και το 26% των ασθενών έλαβε αντιανδρογόνα ταυτόχρονα.

Τα αποτελέσματα τόσο της ενδιάμεσης όσο και της επικαιροποιημένης ανάλυσης αποκάλυψαν ότι η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν Xofigo συν το βέλτιστο πρότυπο φροντίδας σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν το βέλτιστο πρότυπο φροντίδας (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 2). Παρατηρήθηκε ένας υψηλότερος ρυθμός θανάτων που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (26/541, 4,8% στο σκέλος του Xofigo σε σύγκριση με το 23/268, 8,6% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα επιβίωσης από τη μελέτη ALSYMPCA φάσης III

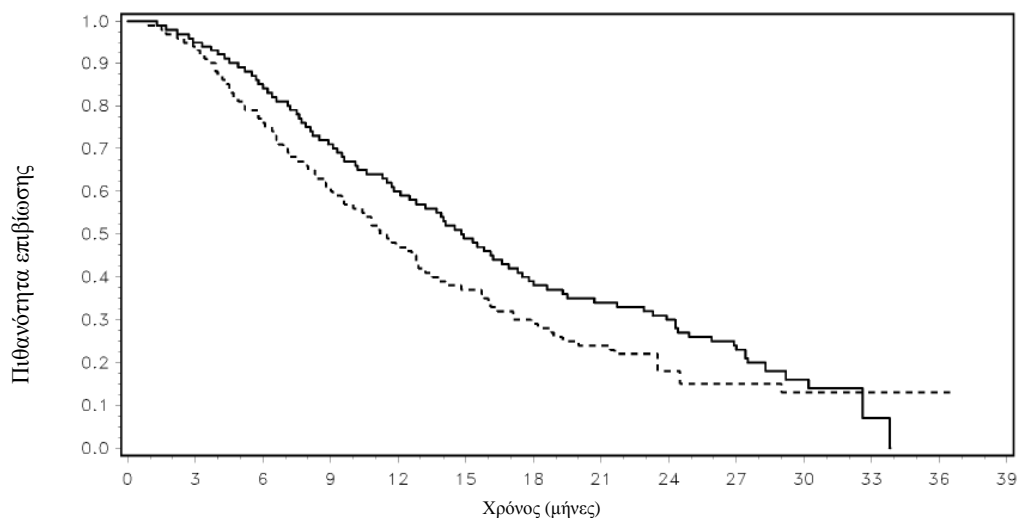
	Xofigo	Εικονικό φάρμακο
Ενδιάμεση ανάλυση	N = 541	N = 268
Αριθμός (%) θανάτων	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Αναλογία κινδύνου ^β (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Τιμή p ^α (αμφίπλευρη)	0,00185	
Επικαιροποιημένη ανάλυση	N = 614	N = 307
Αριθμός (%) θανάτων	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Αναλογία κινδύνου ^β (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

^α Η μελέτη ALSYMPCA φάσης 3 διακόπηκε για αποτελεσματικότητα μετά την ενδιάμεση ανάλυση. Καθώς η επικαιροποιημένη ανάλυση παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς, δεν παρέχεται τιμή p.

^β Αναλογία κινδύνου (Xofigo έναντι εικονικού φαρμάκου) < 1 υπέρ του Xofigo.

Εικόνα 2: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier (επικαιροποιημένη ανάλυση)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο	Θεραπεία													
	Xofigo	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	Εικονικό φάρμακο
Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Εικονικό φάρμακο	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης και η επικαιροποιημένη ανάλυση έδειξαν επίσης μια σημαντική βελτίωση σε όλα τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία στο σκέλος του Xofigo σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3). Τα δεδομένα του χρόνου έως την εκδήλωση συμβάματος σχετικά με την πρόοδο της ALP υποστηρίχθηκαν από στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα όσον αφορά την κανονικοποίηση της ALP και τις αποκρίσεις της ALP κατά τη 12^η εβδομάδα.

Πίνακας 3: Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ALSYMPCA φάσης III (επικαιροποιημένη ανάλυση)

	Επίπτωση [αρ. (%) ασθενών]	Ανάλυση χρόνου έως την εκδήλωση συμβάματος (95% CI)			Τιμή p (περιγραφική ή ανάλυση)		
		Xofigo N = 541	Εικονικό φάρμακο N = 268	Αναλογία κινδύνου < 1 υπέρ του Xofigo			
Συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα (SSE) Συνιστώσες SSE	Σύνθετο τελικό σημείο SSE ^α	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (122–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^β	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης για ανακούφιση του πόνου	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Συμπίεση του νωτιαίου μυελού	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Χειρουργική παρέμβαση	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Οστικά κατάγματα	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Εξέλιξη ολικής ALP ^γ	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001	
Πρόοδος PSA ^δ	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 = αλκαλική φωσφατάση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη εκτιμητέο, PSA = ειδικό προστατικό αντιγόνο, SSE = συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα

α Ορίζεται ως εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης για την ανακούφιση του πόνου, ή παθολογικό κάταγμα, ή συμπίεση του μυελού των οστών, ή σχετιζόμενη με όγκο ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση.

β μη εκτιμητέο λόγω ανεπαρκών συμβαμάτων μετά τη διάμεσο

γ Ορίζεται ως $\geq 25\%$ αύξηση σε σύγκριση με την έναρξη/ναδίρ.

δ Ορίζεται ως $\geq 25\%$ αύξηση και αύξηση στην απόλυτη τιμή ≥ 2 ng/mL σε σύγκριση με την έναρξη/ναδίρ.

Ανάλυση επιβίωσης υποομάδων

Η ανάλυση επιβίωσης υποομάδων έδειξε συνεχές όφελος επιβίωσης για τη θεραπεία με το Xofigo, ανεξαρτήτως της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της χρήσης διφωσφονικών κατά την έναρξη και την προηγούμενη χρήση ντοσετααξέλης.

Ποιότητα ζωής

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL) αξιολογήθηκε στη μελέτη ALSYMPCA φάσης III χρησιμοποιώντας ειδικά ερωτηματολόγια: το EQ-5D (γενικό εργαλείο) και το FACT-P (εργαλείο ειδικό για τον καρκίνο του προστάτη). Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε απώλεια της ποιότητας ζωής. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η πτώση στην ποιότητα της ζωής ήταν πιο αργή για το Xofigo κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία δείκτη ωφελιμότητας EQ-5D (-0,040 έναντι -0,109, $p = 0,001$), τις αυτοαναφερόμενες βαθμολογίες κατάστασης υγείας μέσω της οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) (-2,661 έναντι -5,860, $p = 0,018$) και τη συνολική βαθμολογία FACT-P (-3,880 έναντι -7,651, $p = 0,006$), αλλά δεν έφτασε τις δημοσιευμένες ελάχιστες σημαντικές διαφορές. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ότι η καθυστέρηση στην απώλεια του HRQOL επεκτείνεται πέρα από την περίοδο της θεραπείας.

Ανακούφιση του πόνου

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ALSYMPCA φάσης III σχετικά με το χρόνο έως την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (EBRT) για ανακούφιση του πόνου και η αναφορά οστικού πόνου από λιγότερους ασθενείς ως ανεπιθύμητη ενέργεια στην ομάδα του Xofigo υποδεικνύουν μια θετική επίδραση στον οστικό πόνο.

Επακόλουθη θεραπεία με κυτταροτοξικές ουσίες

Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης 2:1 μελέτης ALSYMPCA, 93 (17%) ασθενείς στην ομάδα του Xofigo και 54 (16,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία σε διάφορους χρόνους μετά την τελευταία θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις αιματολογικές εργαστηριακές τιμές μεταξύ των δύο ομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xofigo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα του προστάτη (εξαιρουμένου του ραβδομυοσαρκώματος) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενική εισαγωγή

Δεδομένα φαρμακοκινητικής, βιοκατανομής και δοσιμετρίας έχουν ληφθεί από 3 μελέτες φάσης I. Φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από 25 ασθενείς σε ενεργότητες που κυμάνθηκαν από 51 έως 276 kBq/κιλό. Δεδομένα φαρμακοκινητικής, βιοκατανομής και δοσιμετρίας ελήφθησαν σε 6 ασθενείς σε ενεργότητα 110 kBq/κιλό που χορηγήθηκε δύο φορές, σε μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων, και σε 10 ασθενείς σε ενεργότητα 55, 110 ή 221 kBq/κιλό.

Απορρόφηση

Το Xofigo χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση και είναι επομένως 100% βιοδιαθέσιμο.

Κατανομή και πρόσληψη από τα όργανα

Μετά την ενδοφλέβια ένεση, το ράδιο - 223 απομακρύνεται γρήγορα από το αίμα και ενσωματώνεται κυρίως στα οστά και στις οστικές μεταστάσεις, ή απεκκρίνεται στο έντερο.

Δέκαπέντε λεπτά μετά την ένεση, περίπου το 20% της χορηγηθείσας ενεργότητας παρέμενε στο αίμα. Στις 4 ώρες, περίπου 4% της χορηγηθείσας ενεργότητας παρέμενε στο αίμα, το οποίο μειώθηκε σε λιγότερο από

1% στις 24 ώρες μετά την ένεση. Ο όγκος κατανομής ήταν υψηλότερος από τον όγκο αίματος υποδεικνύοντας κατανομή σε περιφερικά διαμερίσματα.

Στα 10 λεπτά μετά την ένεση, παρατηρήθηκε ενεργότητα στα οστά και στο έντερο. Το επίπεδο της ενεργότητας στα οστά ήταν στο εύρος από 44% έως 77% στις 4 ώρες μετά την ένεση.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική πρόσληψη σε άλλα όργανα, όπως καρδιά, ήπαρ, νεφροί, ουροδόχος κύστη και σπλήνας, στις 4 ώρες μετά την ένεση.

Βιομετασχηματισμός

Το ράδιο - 223 είναι ένα ισότοπο το οποίο διασπάται και δεν μεταβολίζεται.

Αποβολή

Η απέκκριση μέσω των κοπράνων είναι η κύρια οδός αποβολής από το σώμα. Περίπου 5% απεκκρίνεται στα ούρα και δεν υπάρχουν αποδείξεις ηπατοχολικής απέκκρισης.

Οι ολοσωματικές μετρήσεις στις 7 ημέρες μετά την ένεση (μετά τη διόρθωση για διάσπαση) υποδεικνύουν ότι απεκκρίθηκε από το σώμα μια διάμεσος 76% της χορηγηθείσας ενεργότητας. Ο ρυθμός αποβολής του διχλωριδίου του ραδίου-223 από τη γαστρεντερική οδό επηρεάζεται από την υψηλή μεταβλητότητα στους ρυθμούς εντερικής διέλευσης σε ολόκληρο τον πληθυσμό, με το φυσιολογικό εύρος εκκένωσης των εντέρων από μία φορά την ημέρα έως μία φορά την εβδομάδα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του διχλωριδίου του ραδίου-223 ήταν γραμμική στο εύρος ενεργότητας που διερευνήθηκε (51 έως 276 kBq/κιλό).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xofigo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, τα κύρια ευρήματα ήταν μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, αιματολογικές μεταβολές, μειωμένη αλκαλική φωσφατάση ορού και μικροσκοπικά ευρήματα στο μυελό των οστών (εξάντληση των αιμοποιητικών κυττάρων, ίνωση), στο σπλήνα (δευτερογενής εξωμυελική αιματοποίηση) και στα οστά (εξάντληση των οστεοκυττάρων, οστεοβλαστών, οστεοκλαστών, ινο-οστικές αλλοιώσεις, διατάραξη/αποδιοργάνωση της φυσιολογικής γραμμής/ γραμμής ανάπτυξης). Αυτά τα ευρήματα σχετίζονταν με επαγόμενη από ακτινοβολία δυσλειτουργία της αιματοποίησης και μείωση της οστεογένεσης, και άρχισαν στη χαμηλότερη ενεργότητα των 22 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους (0,4 φορές την κλινικά συνιστώμενη δόση).

Στους σκύλους, αιματολογικές μεταβολές παρατηρήθηκαν αρχίζοντας στη χαμηλότερη ενεργότητα των 55 kBq/κιλό, την κλινικά συνιστώμενη δόση. Δοσοπεριοριστική μυελοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε σκύλους μετά από εφάπαξ χορήγηση 497 kBq διχλωριδίου του ραδίου-223 ανά κιλό σωματικού βάρους (9 φορές την κλινικά συνιστώμενη ενεργότητα).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της κλινικά συνιστώμενης ενεργότητας των 55 kBq ανά κιλό σωματικό βάρος εφάπαξ κάθε 4 εβδομάδες για 6 μήνες, δύο σκυλιά ανέπτυξαν μη εκτοπισμένα κατάγματα της πυέλου. Λόγω της παρουσίας οστεόλυσης στο δοκιδωδες οστό σε άλλα οστά των σκύλων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε διαφορετικό βαθμό, δεν μπορεί να αποκλειστεί ένα αυθόρμητο κάταγμα στα πλαίσια της οστεόλυσης. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκε σε σκύλους μετά από εφάπαξ ένεση ενεργοτήτων 166 και 497 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους (3 και 9 φορές την κλινικά συνιστώμενη δόση), αλλά όχι μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της κλινικά συνιστώμενης ενεργότητας των 55 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για 6 μήνες. Ο ακριβής μηχανισμός για την επαγωγή της αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς είναι άγνωστος, αλλά οι βιβλιογραφικές πληροφορίες υποδεικνύουν ότι το ράδιο προσλαμβάνεται ειδικά στο ανακλαστικό στρώμα (*tapetum lucidum*) του οφθαλμού του σκύλου. Δεδομένου ότι οι άνθρωποι δεν έχουν *tapetum lucidum*, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους είναι αβέβαιη. Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς στις κλινικές δοκιμές.

Δεν παρατηρήθηκαν ιστολογικές μεταβολές στα όργανα που συμμετέχουν στην απέκκριση του διχλωριδίου του ραδίου-223.

Οστεοσαρκώματα, μια γνωστή επίδραση των ραδιονουκλιδίων αναζήτησης οστών, παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές δόσεις σε αρουραίους 7 – 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν οστεοσαρκώματα σε μελέτες σε σκύλους. Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση οστεοσαρκώματος στις κλινικές μελέτες με το Xofigo. Ο κίνδυνος να αναπτύξουν οι ασθενείς οστεοσαρκώματα με την έκθεση στο ράδιο - 223 είναι άγνωστος επί του παρόντος. Η παρουσία νεοπλασματικών αλλοιώσεων, διαφορετικών από οστεοσαρκώματα, αναφέρθηκε επίσης στις μακροχρόνιες (12 έως 15 μήνες) μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβρυοτοξικότητα / Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας. Γενικά, τα ραδιονουκλίδια επάγουν επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Παρατηρήθηκε ένας ελάχιστος αριθμός μη φυσιολογικών σπερματοκυττάρων σε ορισμένα σπερματικά σωληνάκια των όρχεων στους όρχεις αρσενικών αρουραίων μετά από εφάπαξ χορήγηση ≥ 2270 kBq/κιλό σωματικού βάρους διχλωριδίου του ραδίου-223 (≥ 41 φορές την κλινικά συνιστώμενη ενεργότητα). Οι όρχεις εμφανίζονταν να λειτουργούν κατά τα άλλα σε φυσιολογικό επίπεδο και οι επιδιδυμίδες έδειξαν φυσιολογικό περιεχόμενο σπερματοκυττάρων. Πολύποδες της μήτρας (ενδομητρικό στρώμα) παρατηρήθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση ≥ 359 kBq/κιλό σωματικού βάρους διχλωριδίου του ραδίου-223 ($\geq 6,5$ φορές την κλινικά συνιστώμενη ενεργότητα).

Δεδομένου ότι το ράδιο - 223 κατανέμεται κυρίως στα οστά, ο ενδεχόμενος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες στις ανδρικές γονάδες σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη είναι πολύ χαμηλός, αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονοτοξικότητα / Ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με το μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δυναμικό του Xofigo. Γενικά, τα ραδιονουκλίδια θεωρούνται ότι είναι γονοτοξικά και καρκινογόνα.

Φαρμακολογική ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε ζωτικά οργανικά συστήματα, δηλ. καρδιαγγειακό (σκύλοι), αναπνευστικό ή κεντρικό νευρικό σύστημα (αρουραίοι), μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης ενεργότητας από 497 έως 1100 kBq ανά κιλό σωματικού βάρους (9 [σκύλοι] έως 20 [αρουραίοι] φορές την κλινικά συνιστώμενη ενεργότητα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδωρ για ενέσιμα
Κιτρικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

28 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Η φύλαξη του Xofigo πρέπει να είναι σύμφωνη με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, κλεισμένο με γκρι πάμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου με επένδυση από αλουμινόφυλλο, το οποίο είναι από Ethylene-Tetra-Fluoro-Ethylene (ETFE), και σφράγιση αλουμινίου, που περιέχει 6 mL ενέσιμου διαλύματος.

Το φιαλίδιο φυλάσσεται σε μολύβδινο δοχείο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προειδοποιήσεις

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, αποθήκευση, χρήση, μεταφορά και απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς ή/και στις κατάλληλες άδειες του αρμόδιου επίσημου οργάνισμού.

Ο χειρισμός του Xofigo πρέπει να γίνεται με τρόπο που να ικανοποιεί τόσο τις απαιτήσεις ασφάλειας από ακτινοβολία όσο και τις απαιτήσεις φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες άσηπτες προφυλάξεις.

Ακτινοπροστασία

Η ακτινοβολία γάμμα που σχετίζεται με τη διάσπαση του ραδίου-223 και των θυγατρικών του επιτρέπει τη μέτρηση της ραδιενέργειας του Xofigo και την ανίχνευση επιμολύνσεων με τα τυπικά όργανα.

Η χορήγηση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από την εξωτερική ακτινοβολία ή μόλυνση από διαρροές ούρων, κοπράνων, εμέτου κ.λπ. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις προστασίας από ακτινοβολία σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό υλικών, όπως κλινοσκεπάσματα, που έρχονται σε επαφή με τα υγρά του σώματος. Παρ' ότι το ράδιο - 223 είναι κυρίως ένας εκπομπός άλφα, ακτινοβολία γάμμα και βήτα σχετίζεται με τη διάσπαση του ραδίου-223 και τα ραδιενεργά θυγατρικά του ισότοπα. Η εξωτερική έκθεση σε ακτινοβολία που σχετίζεται με το χειρισμό των δόσεων του ασθενούς είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με άλλα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα για θεραπευτικούς σκοπούς, καθώς η χορηγούμενη ραδιενέργεια θα είναι

συνήθως κάτω των 8 MBq. Ωστόσο, σύμφωνα με τη γενική αρχή ALARA («As Low As Reasonably Achievable», τόσο χαμηλά όσο είναι ευλόγως εφικτό), για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ακτινοβολία, συνιστάται να ελαχιστοποιήσετε το χρόνο που ξοδεύετε σε χώρους με ακτινοβολία, να μεγιστοποιήσετε την απόσταση από τις πηγές ακτινοβολίας και να χρησιμοποιείτε επαρκή θωράκιση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Κάθε υλικό που χρησιμοποιήθηκε σε σχέση με την προετοιμασία ή τη χορήγηση του Xofigo πρέπει να τυγχάνει χειρισμού σαν ραδιενεργό υπόλειμμα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/873/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 13 Νοεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Ο υπολογισμός της απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας πραγματοποιήθηκε με βάση τα κλινικά δεδομένα βιοκατανομής. Υπολογισμοί των απορροφούμενων δόσεων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling), ένα λογισμικό που βασίζεται στον αλγόριθμο Medical Internal Radiation Dose (MIRD), ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως για τα καθιερωμένα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ακτινοβολία βήτα και γάμμα. Για το ράδιο - 223, ως κυρίως εκπομπός άλφα, έγιναν πρόσθετες παραδοχές για το έντερο, τον ερυθρό μυελό και τα οστικά/οστεογόνα κύτταρα, έτσι ώστε να παρέχονται οι βέλτιστοι δυνατοί υπολογισμοί απορροφούμενης δόσης για το Xofigo, λαμβάνοντας υπόψη τα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά βιοκατανομής και τα ειδικά χαρακτηριστικά του (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Υπολογισμένες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας στα όργανα

Όργανο-στόχος	Εκπομπή άλφα ¹ (Gy/MBq)	Εκπομπή βήτα (Gy/MBq)	Εκπομπή γάμμα (Gy/MBq)	Ολική δόση (Gy/MBq)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
Επινεφρίδια	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Εγκέφαλος	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Μαστοί	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Τοίχωμα LLI ²	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
Τοίχωμα λεπτού εντέρου	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Στομαχικό τοίχωμα	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
Τοίχωμα ULI ³	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Καρδιακό τοίχωμα	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Νεφροί	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Ήπαρ	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Πνεύμονες	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
Μυς	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ωοθήκες	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Πάγκρεας	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Ερυθρός μυελός	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Οστεογόνα κύτταρα	1,14000	0,01490	0,00030	1,15206	41
Δέρμα	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Σπλήνας	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Όρχεις	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Θύμος	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Θυρεοειδής	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Μήτρα	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Σύνολο σώματος	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

¹Καθώς δεν παρατηρήθηκε πρόσληψη ραδίου-223 στους περισσότερους από τους μαλακούς ιστούς που μελετήθηκαν, η συνεισφορά άλφα στη συνολική δόση οργάνου καθορίστηκε στο μηδέν για τα όργανα αυτά.

²LLI: κατώτερο παχύ έντερο

³ULI: ανώτερο παχύ έντερο

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες με το Xofigo είναι πολύ χαμηλότερες σε συχνότητα και σοβαρότητα από ό,τι θα ήταν αναμενόμενο από τις υπολογισμένες απορροφούμενες δόσεις στον ερυθρό μυελό. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την κατανομή της ακτινοβολίας σωματιδίων άλφα στο χώρο, που οδηγεί σε μη ομοιόμορφη δόση ακτινοβολίας στον ερυθρό μυελό.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση. Το Xofigo είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση αποχρωματισμού, παρουσίας σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

Το Xofigo είναι ένα έτοιμο για χρήση διάλυμα και δεν πρέπει να αραιώνεται ή να αναμειγνύεται με οποιαδήποτε άλλα διαλύματα.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Ο όγκος για χορήγηση σε ένα δεδομένο ασθενή πρέπει να υπολογίζεται χρησιμοποιώντας:

- Το σωματικό βάρος του ασθενούς (κιλά)
- Το δοσολογικό επίπεδο (55 kBq/κιλό σωματικού βάρους)

- Τη συγκέντρωση ραδιενέργειας του προϊόντος (1100 kBq/mL) κατά την ημερομηνία αναφοράς. Η ημερομηνία αναφοράς δηλώνεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και του μολύβδινου δοχείου.
- Το συντελεστή διόρθωσης για διάσπαση (DK), για διόρθωση για τη φυσική διάσπαση του ραδίου-223. Ένας πίνακας των συντελεστών DK παρέχεται με κάθε φιαλίδιο ως μέρος του εγχειριδίου (πριν από το φύλλο οδηγιών χρήσης).

Η ποσότητα της ραδιενέργειας στο χορηγούμενο όγκο πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω μέτρησης σε έναν κατάλληλα βαθμονομημένο μετρητή ενεργότητας.

Ο συνολικός όγκος για χορήγηση σε έναν ασθενή υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Όγκος για χορήγηση (mL)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (κιλά)} \times \text{ενεργότητα (55 kBq/κιλό σωματικού βάρους)}}{\text{Συντελεστής DK} \times 1100 \text{ kBq/mL}}$$

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Νορβηγία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ.παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατίθενται ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΜΟΛΥΒΔΙΝΟ ΔΟΧΕΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χοfigo 1100 kBq/mL ενέσιμο διάλυμα
Διχλωρίδιο του ραδίου Ra 223

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Διχλωρίδιο του ραδίου Ra 223

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδωρ για ενέσιμα, κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
6 mL
1100 kBq/mL στις 12:00 (CET) ημ. αναφοράς: [HH/MM/EEEE]
6,6 MBq/φιαλίδιο στις 12:00 (CET) ημ. αναφοράς: [HH/MM/EEEE]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Η φύλαξη πρέπει να είναι σύμφωνη με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

[λογότυπο της Bayer]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/873/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Xofigo 1100 kBq/mL ενέσιμο διάλυμα
Διγλωρίδιο του ραδίου Ra 223
Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6 ml
6,6 MBq/φιαλίδιο στις 12:00 (CET) ημ. αναφοράς: [HH/MM/EEEE]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



[λογότυπο της Bayer]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xofigo 1100 kBq/mL ενέσιμο διάλυμα

Διχλωρίδιο του ραδίου Ra 223

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας που θα επιβλέπει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xofigo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιηθεί το Xofigo
3. Πώς χρησιμοποιείται το Xofigo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς φυλάσσεται το Xofigo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xofigo και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει τη δραστική ουσία διχλωρίδιο του ραδίου Ra 223 (διχλωρίδιο του ραδίου-223).

Το Xofigo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη. Αυτός είναι ένας καρκίνος του προστάτη (αδένας του αντρικού αναπαραγωγικού συστήματος) που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία που μειώνει τις αντρικές ορμόνες. Το Xofigo χρησιμοποιείται μόνο όταν η ασθένεια έχει εξαπλωθεί στα οστά, αλλά είναι γνωστό ότι δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα εσωτερικά όργανα και προκαλεί συμπτώματα (π.χ. πόνο).

Το Xofigo περιέχει τη ραδιενεργή ουσία ράδιο - 223, η οποία μιμείται το ασβέστιο που βρίσκεται στα οστά. Όταν εγχύεται στον ασθενή, το ράδιο - 223 φτάνει στο οστό όπου έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος και εκπέμπει ραδιενέργεια μικρής εμβέλειας (σωματίδια άλφα) η οποία καταστρέφει τα γύρω καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιηθεί το Xofigo

Το Xofigo δεν πρέπει να χορηγείται

Δεν υπάρχουν γνωστές καταστάσεις κατά τις οποίες δεν πρέπει να σας δοθεί το Xofigo.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί το Xofigo

- Το Xofigo μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σας. **Πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη δόση, ο γιατρός σας θα διενεργεί αιματολογικές εξετάσεις.** Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να αρχίσει, μπορεί να συνεχιστεί, ή χρειάζεται να αναβληθεί ή να διακοπεί. Εάν παρουσιάζετε **μειωμένη παραγωγή αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών, π.χ. εάν έχετε**

λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα) ή/και ακτινοθεραπεία, μπορεί να είστε σε υψηλότερο κίνδυνο και ο γιατρός σας θα σας δώσει Xofigo με προσοχή.

- Εάν ο όγκος έχει επεκταθεί στο οστό, εκτενώς, είναι πιθανόν να έχετε και μειώσεις στα κύτταρα του αίματος και τα αιμοπετάλια, οπότε ο γιατρός σας θα σας δώσει Xofigo με προσοχή
- Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδηλώνουν καμία μεγάλη διαφορά στην παραγωγή των κυττάρων του αίματος των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία με Xofigo σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν Xofigo.
- Εάν πάσχετε από **συμπίση του νωτιαίου μυελού** που δεν έχει αντιμετωπιστεί, ή εάν θεωρείται πιθανό ότι αναπτύσσετε συμπίση του νωτιαίου μυελού (πίεση στα νεύρα του νωτιαίου μυελού η οποία μπορεί να προκαλείται από έναν όγκο ή άλλη βλάβη), ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει πρώτα αυτήν την πάθηση με καθιερωμένη θεραπεία πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με το Xofigo.
- Εάν πάθετε **οστικό κάταγμα**, ο γιατρός σας πρώτα θα σταθεροποιήσει το σπασμένο οστό πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με το Xofigo.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Xofigo σε ασθενείς με **νόσο του Crohn** (μια μακροχρόνια φλεγμονώδη νόσο των εντέρων) και με **ελκώδη κολίτιδα** (μια μακροχρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου). Καθώς το Xofigo απεκκρίνεται στα κόπρανα, μπορεί να χειροτερέψει την οξεία φλεγμονή του εντέρου σας. Συνεπώς, αν πάσχετε από αυτές τις καταστάσεις, ο γιατρός σας θα εκτιμήσει προσεκτικά υπόψη αν θα μπορέσετε να λάβετε Xofigo.
- Αν παίρνετε ή έχετε πάρει διφωσφονικά ή έχετε λάβει χημειοθεραπεία πριν από τη θεραπεία με το Xofigo, παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος *οστεονέκρωσης της γνάθου* (νεκρός ιστός στο οστό της γνάθου που υπάρχει κυρίως σε ασθενείς που έχουν λάβει διφωσφονικά) (βλ. παράγραφο 4).
- Το Xofigo συνεισφέρει στην συνολική μακροχρόνια αθροιστική έκθεση ακτινοβολίας. Η μακροχρόνια αθροιστική έκθεση ακτινοβολίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε καρκίνο (συγκεκριμένα καρκίνο των οστών και λευχαιμία) και κληρονομικές ανωμαλίες. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνου που να προκλήθηκαν από το Xofigo σε κλινικές μελέτες σε παρακολούθηση έως 3 χρόνια.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xofigo

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αν λαμβάνετε ασβέστιο, φωσφορικό ή/και Βιταμίνη D, ο γιατρός σας θα εκτιμήσει προσεκτικά αν χρειάζεστε μία προσωρινή διακοπή της λήψης αυτών των ουσιών πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το Xofigo.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη **χρήση του Xofigo ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία** (άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να καταστρέφουν τα καρκινικά σας κύτταρα).

Η χρήση του Xofigo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μπορεί να μειώσει περαιτέρω τον αριθμό των αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Το Xofigo δεν προορίζεται για χρήση στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι, έγκυες ή που θηλάζουν.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, συνιστάται να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xofigo και για 6 μήνες μετά από αυτήν.

Γονιμότητα

Υπάρχει πιθανός κίνδυνος ότι η ακτινοβολία από το Xofigo θα μπορούσε να επηρεάσει τη γονιμότητά σας. Παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας πώς θα μπορούσε να σας επηρεάσει αυτό, ειδικά εάν σχεδιάζετε

να κάνετε παιδιά στο μέλλον. Μπορεί να θελήσετε να αναζητήσετε συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν ξεκινήσει η θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Θεωρείται απίθανο ότι το Xofigo θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Το Xofigo περιέχει νάτριο

Ανάλογα με τον χορηγούμενο όγκο, το φάρμακο αυτό μπορεί να περιέχει έως 54 mg νατρίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς χρησιμοποιείται το Xofigo

Υπάρχουν αυστηροί νόμοι σχετικά με τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη φαρμάκων όπως το Xofigo. Το προϊόν θα χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικούς ελεγχόμενους χώρους. Ο χειρισμός αυτού του προϊόντος και η χορήγησή του σε σας θα γίνεται μόνο από άτομα που είναι εκπαιδευμένα και εξειδικευμένα να το χρησιμοποιούν με ασφάλεια. Αυτά τα άτομα θα λαμβάνουν ειδική μέριμνα για την ασφαλή χρήση αυτού του προϊόντος και θα σας κρατούν ενημέρους σχετικά με τις ενέργειές τους.

Η δόση που λαμβάνετε εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος. Ο γιατρός που επιβλέπει τη διαδικασία θα υπολογίσει την ποσότητα του Xofigo που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωσή σας.

Η συνιστώμενη ποσότητα για χορήγηση είναι 55 kBq (Becquerel, η μονάδα που χρησιμοποιείται για τη ραδιενέργεια) Xofigo ανά κιλό του σωματικού σας βάρους.

Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας εάν είστε 65 ετών και άνω ή εάν έχετε μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Χορήγηση του Xofigo και διεξαγωγή της διαδικασίας

Το Xofigo ενίεται αργά μέσω μιας βελόνης σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλεβίως). Ο επαγγελματίας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα εκπλύνει τη γραμμή ενδοφλέβιας πρόσβασης ή τον σωληνίσκο πριν και μετά την ένεση με διάλυμα φυσιολογικού ορού.

Διάρκεια της διαδικασίας

- Το Xofigo χορηγείται μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για ένα σύνολο 6 ενέσεων.
- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πάνω από 6 ενέσεις Xofigo.

Μετά τη χορήγηση του Xofigo

- Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χρήση υλικών, όπως κλινოსκεπάσματα, που έρχονται σε επαφή με τα υγρά του σώματος (όπως διαρροές ούρων, κοπράνων, εμέτου κ.λπ.). Το Xofigo απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων. Ο γιατρός θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να λάβετε οποιεσδήποτε ειδικές προφυλάξεις μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.

Εάν σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση Xofigo από την κανονική

Μία υπερδοσολογία δεν είναι πιθανή.

Ωστόσο, σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και θα σας ελέγχει για μεταβολές στον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας, καθώς και για συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ., διάρροια, ναυτία, έμετος).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Xofigo, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό που επιβλέπει τη διαδικασία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Xofigo είναι

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία),
- μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης).

Ο γιατρός σας θα διενεργεί αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε ένεση για να ελέγχει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σας (βλ. επίσης την παράγραφο 2).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, καθώς μπορεί να αποτελούν σημεία θρομβοπενίας ή ουδετεροπενίας (βλ. παραπάνω):

- οποιοσδήποτε **ασυνήθιστους μώλωπες**,
- περισσότερη **αιμορραγία** από ό,τι συνήθως μετά από τραυματισμό,
- **πυρετό**,
- ή εάν φαίνεται ότι παθαίνετε πολλές **λοιμώξεις**.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν Xofigo (πολύ συχνές [μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα]) είναι:

- **διάρροια, ναυτία, έμετος και θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων).**

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την πιθανότητα εμφάνισής τους:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ. ερυθρότητα του δέρματος, πόνος και οίδημα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία).

Το Xofigo συνεισφέρει στη συνολική μακροχρόνια σωρευτική έκθεσή σας στη ραδιενέργεια. Η μακροχρόνια σωρευτική έκθεση στη ραδιενέργεια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε καρκίνο (συγκεκριμένα καρκίνο των οστών και λευχαιμία) και κληρονομικές ανωμαλίες. Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση καρκίνου προκαλούμενου από το Xofigo στις κλινικές δοκιμές με παρακολούθηση για έως τρία χρόνια.

Αν έχετε συμπτώματα όπως πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα του σαγονιού, ένα «βαρύ αίσθημα στο σαγόني» ή χαλάρωση ενός δοντιού, παρακαλούμε επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Έχει συμβεί *οστεονέκρωση της γνάθου* (νεκρός ιστός στο κόκαλο του σαγονιού που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που έχουν λάβει διφωσφονικά) σε ασθενείς που έλαβαν Xofigo. Όλες οι περιπτώσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά πριν από ή την ίδια στιγμή της θεραπείας με το Xofigo και χημειοθεραπεία πριν από τη θεραπεία με το Xofigo.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς φυλάσσεται το Xofigo

Δεν θα χρειαστεί να φυλάξετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπό την ευθύνη εξειδικευμένου ατόμου σε κατάλληλους χώρους. Η φύλαξη ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων γίνεται σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις για τα ραδιενεργά υλικά.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο στον εξειδικευμένο υπεύθυνο.

Το Xofigo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο μολύβδινο δοχείο.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Το Xofigo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρατηρηθεί αποχρωματισμός, παρουσία σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικός περιέκτης.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xofigo

- Η **δραστική ουσία** είναι: διχλωρίδιο του ραδίου Ra 223 (διχλωρίδιο του ραδίου-223).

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1100 kBq διχλωριδίου του ραδίου-223, που αντιστοιχεί σε 0,58 ng ραδίου-223 κατά την ημερομηνία αναφοράς.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL διαλύματος (6600 kBq διχλωριδίου του ραδίου-223 κατά την ημερομηνία αναφοράς).

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: ύδωρ για ενέσιμα, κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και υδροχλωρικό οξύ (βλ. τέλος της παραγράφου 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το νάτριο).

Εμφάνιση του Xofigo και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Xofigo είναι ένα διαυγές και άχρωμο ενέσιμο διάλυμα. Παρέχεται σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο κλεισμένο με γκρι πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου με επένδυση από αλουμινόφυλλο και σφράγιση αλουμινίου. Το φιαλίδιο περιέχει 6 mL διαλύματος. Φυλάσσεται σε μολύβδινο δοχείο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Νορβηγία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1635 563000

Το παρόν φυλλάδιο αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Η πλήρης Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Xofigo δίδεται σαν αποσπώμενη παράγραφος στο τέλος του εκτυπωμένου φύλλου οδηγιών χρήσης στη συσκευασία του προϊόντος, με στόχο να παρέχει στους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρόσθετες επιστημονικές και πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση και χρήση αυτού του ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος.