

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ - Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofigo 1.100 kBq/mL soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

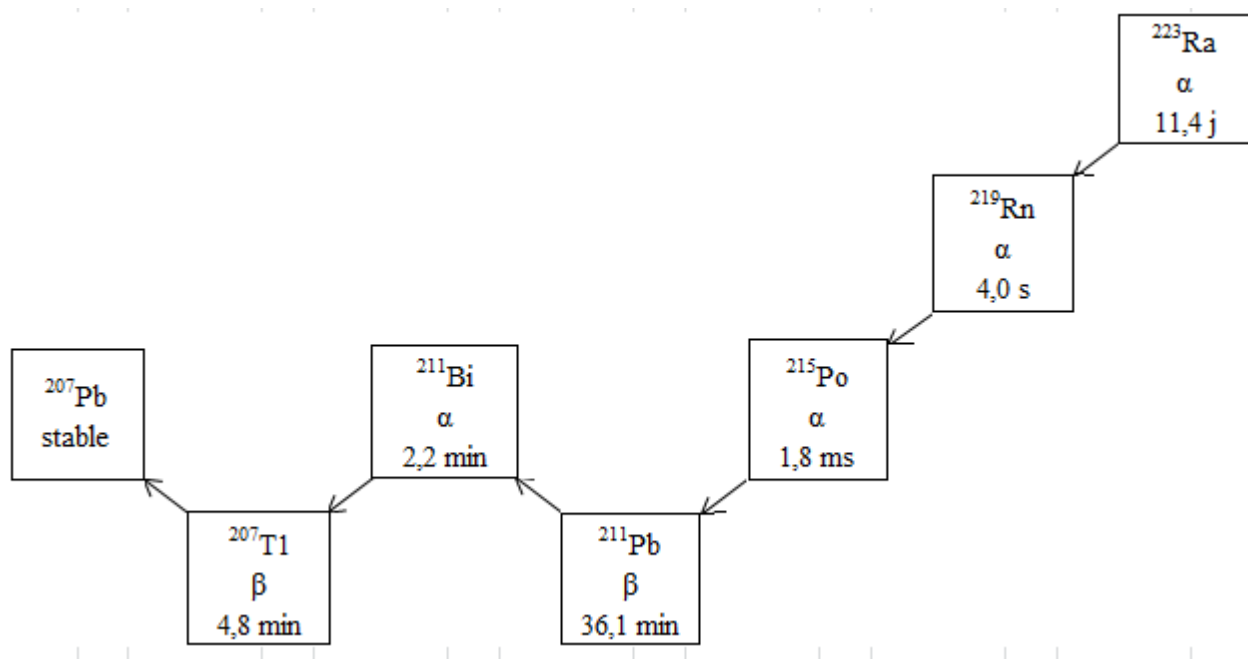
Ogni mL di soluzione contiene 1.100 kBq di radio Ra 223 dicloruro (radio-223 dicloruro), corrispondenti a 0,58 ng di radio-223 alla data di riferimento. Il radio è presente in soluzione sotto forma di ione libero.

Ogni flaconcino contiene 6 mL di soluzione (6,6 MBq di radio-223 dicloruro alla data di riferimento).

Il radio-223 è un emettitore di particelle alfa e ha un'emivita di 11,4 giorni. L'attività specifica del radio-223 è 1,9 MBq/ng.

Il decadimento a sei fasi del radio-223 a piombo-207 dà origine a prodotti di decadimento a breve emivita ed è accompagnato da emissioni alfa, beta e gamma con energia e probabilità di emissione differenti. La frazione di energia emessa dal radio-223 e dai suoi prodotti di decadimento sotto forma di particelle alfa è del 95,3% (intervallo di energia: 5,0 – 7,5 MeV). La frazione emessa sotto forma di particelle beta è del 3,6% (energie medie di 0,445 MeV e 0,492 MeV) e la frazione emessa sotto forma di radiazione gamma è dell'1,1% (intervallo di energia: 0,01 – 1,27 MeV).

Figura 1: Catena di decadimento del radio-223 con emivite fisiche e modalità di decadimento



Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 0,194 mmol (equivalenti a 4,5 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione isotonica limpida e incolore, con pH compreso tra 6,0 e 8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xofigo è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xofigo deve essere somministrato esclusivamente da personale autorizzato a manipolare i radiofarmaci in strutture cliniche appositamente designate (vedere paragrafo 6.6) e dopo valutazione del paziente da parte di un medico qualificato.

Posologia

Il regime posologico di Xofigo consiste in un'attività di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrata ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni.

La sicurezza e l'efficacia associate a più di 6 iniezioni di Xofigo non sono state studiate.

Per informazioni dettagliate sul calcolo del volume di somministrazione, vedere paragrafo 12.

Anziani

Nel complesso non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti più giovani (età < 65 anni) nello studio di fase III.

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica

La sicurezza e l'efficacia di Xofigo nei pazienti con insufficienza epatica non sono state studiate.

Poiché il radio-223 non è metabolizzato dal fegato né eliminato con la bile, non si ritiene che l'insufficienza epatica abbia effetti sulla farmacocinetica del radio-223 dicloruro.

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Nello studio clinico di fase III non sono state osservate differenze rilevanti di sicurezza o efficacia tra pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina [CLCR]: 50 -80 mL/min) e pazienti con funzionalità renale normale. Per i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCR: 30-50 mL/min) sono disponibili dati limitati. Non sono disponibili dati per pazienti con insufficienza renale grave (CLCR: < 30 mL/min) o nefropatia terminale.

Tuttavia, poiché l'escrezione urinaria è minima e l'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, non si ritiene che l'insufficienza renale abbia effetti sulla farmacocinetica del radio-223 dicloruro.

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xofigo nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state studiate. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma prostatico.

Modo di somministrazione

Xofigo è per uso endovenoso. Deve essere somministrato mediante iniezione lenta (generalmente fino a 1 minuto).

L'accesso endovenoso o la cannula devono essere lavate con soluzione iniettabile isotonica di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima e dopo l'iniezione di Xofigo.

Per ulteriori istruzioni sull'uso del medicinale, vedere paragrafi 6.6 e 12.

4.3 Controindicazioni

Non ci sono controindicazioni note all'uso di Xofigo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Soppressione midollare

Nei pazienti trattati con Xofigo è stata osservata soppressione midollare, in particolare trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i parametri ematologici dei pazienti devono essere determinati al basale e prima di ogni dose di Xofigo. Prima della prima somministrazione, la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) deve essere $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$ e l'emoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Prima delle somministrazioni successive, l'ANC deve essere $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e la conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. Se questi valori non si normalizzano entro 6 settimane dall'ultima somministrazione di Xofigo, nonostante non ricevano la terapia standard, il trattamento con Xofigo deve continuare solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

I pazienti con evidenza di riserve midollari ridotte, ad esempio dopo una precedente chemioterapia citotossica e/o radioterapia (*External Beam Radiation Therapy - EBRT*), o pazienti con carcinoma prostatico con avanzate e diffuse infiltrazioni ossee (EOD4; "superscan") devono essere trattati con cautela. Un'aumentata incidenza di reazioni avverse ematologiche, come neutropenia e trombocitopenia, è stata osservata in questi pazienti durante lo studio di fase III (vedere paragrafo 4.8).

L'efficacia e la sicurezza della chemioterapia citotossica effettuata dopo il trattamento con Xofigo non sono state studiate. I limitati dati disponibili indicano che i pazienti che ricevono chemioterapia dopo Xofigo avevano un profilo ematologico simile a quello dei pazienti che avevano ricevuto chemioterapia dopo placebo (vedere anche paragrafo 5.1)

Malattia di Crohn e colite ulcerosa

La sicurezza e l'efficacia di Xofigo in pazienti con malattia di Crohn e con colite ulcerosa non sono state studiate. A causa dell'escrezione fecale di Xofigo, le radiazioni possono portare ad un aggravamento dell'infiammazione acuta dell'intestino. In pazienti con infiammazione acuta dell'intestino Xofigo deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Compressione del midollo spinale

Nei pazienti con compressione non trattata, imminente o accertata, del midollo spinale, la terapia standard indicata dal punto di vista clinico deve essere completata prima dell'inizio o della ripresa del trattamento con Xofigo.

Fratture ossee

Nei pazienti con fratture ossee, la stabilizzazione ortopedica delle fratture deve essere effettuata prima dell'inizio o della ripresa del trattamento con Xofigo.

Osteonecrosi della mandibola

Nei pazienti trattati con bifosfonati e Xofigo non può essere escluso un aumento del rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola (*osteonecrosis of the jaw - ONJ*). Nello studio di fase III sono stati riportati casi di ONJ nello 0,67% (4/600) dei pazienti trattati con Xofigo e nello 0,33% (1/301) dei pazienti trattati con placebo. In ogni caso tutti i pazienti con ONJ erano anche stati esposti a trattamento precedente o concomitante con bifosfonati (ad es. acido zoledronico) e a precedente chemioterapia (ad es. docetaxel).

Neoplasie maligne secondarie

Xofigo contribuisce all'esposizione cumulativa globale a lungo termine del paziente alle radiazioni. L'esposizione cumulativa a lungo termine alle radiazioni può quindi essere associata a un aumento del rischio di cancro e difetti ereditari. In particolare può risultare aumentato il rischio di osteosarcoma, sindrome mielodisplastica e leucemia. Non sono stati riportati casi di cancro indotto da Xofigo negli studi clinici con follow-up fino a tre anni

Tossicità gastrointestinale

Xofigo aumenta l'incidenza di diarrea, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8) che possono portare a disidratazione. Lo stato di idratazione dei pazienti e l'assunzione orale di liquidi deve essere monitorato attentamente. Ai pazienti deve essere consigliato di richiedere il parere del medico se hanno esperienza di diarrea, nausea, vomito gravi o persistenti. Pazienti che mostrano segnali o sintomi di disidratazione o ipovolemia devono essere prontamente trattati.

Eccipienti con effetti noti

In base al volume somministrato, questo medicinale può contenere fino a 2,35 mmol (54 mg) di sodio per dose. Ciò è da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione.

Un'interazione con calcio e fosfonati non può essere esclusa, pertanto una sospensione dell'integrazione con queste sostanze e/o vitamina D deve essere presa in considerazione alcuni giorni prima di iniziare il trattamento con Xofigo.

Un trattamento concomitante con chemioterapia e Xofigo può avere effetti additivi sulla soppressione midollare (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia del trattamento concomitante con chemioterapia e Xofigo non sono state stabilite.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini

Con Xofigo non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali.

A causa dei potenziali effetti sulla spermatogenesi associati alle radiazioni, gli uomini devono essere istruiti a utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con Xofigo.

Gravidanza e allattamento

Xofigo non è indicato nelle donne. Xofigo non deve essere usato nelle donne che sono, o potrebbero essere, in stato di gravidanza o in allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sugli effetti di Xofigo sulla fertilità.

Sulla base degli studi sugli animali, esiste un rischio potenziale che le radiazioni dovute a Xofigo possano indurre effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). I pazienti devono essere consigliati in merito alla conservazione dello sperma prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono evidenze né si prevede che Xofigo alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Xofigo è basato sui dati ottenuti in 600 pazienti trattati con Xofigo nello studio di fase III.

Le reazioni avverse osservate **più frequentemente** ($\geq 10\%$) in pazienti trattati con Xofigo sono state diarrea, nausea, vomito e trombocitopenia.

Le reazioni avverse **più gravi** sono state trombocitopenia e neutropenia (vedere paragrafo 4.4 e “Descrizione di reazioni avverse selezionate” di seguito).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con Xofigo sono riportate nella tabella seguente (vedere Tabella 1) e sono classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Viene utilizzato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono classificate in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi clinici nei pazienti trattati con Xofigo

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni in sede di iniezione	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Trombocitopenia e neutropenia

Trombocitopenia (di qualsiasi grado) si è manifestata nell'11,5% dei pazienti trattati con Xofigo e nel 5,6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 6,3% dei pazienti trattati con Xofigo e nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (vedere paragrafo 4.4). Complessivamente, la frequenza di trombocitopenia di grado 3 e 4 è risultata più bassa nei pazienti che in precedenza non avevano ricevuto docetaxel (2,8% nei pazienti trattati con Xofigo vs. 0,8% nei pazienti che hanno ricevuto placebo) in confronto ai pazienti che in precedenza avevano ricevuto docetaxel (8,9% nei pazienti trattati con Xofigo vs. 2,9% nei pazienti che hanno ricevuto placebo). Nei pazienti che presentavano EOD4 ("superscan"), la trombocitopenia (di ogni grado) è stata riportata nel 19,6% dei pazienti trattati con Xofigo e nel 6,7% dei pazienti trattati con placebo. Trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 5,9% dei pazienti trattati con Xofigo e nel 6,7% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia (di qualsiasi grado) è stata segnalata nel 5% dei pazienti trattati con Xofigo e nell'1% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Neutropenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 2,2% dei pazienti trattati con Xofigo e nello 0,7% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Complessivamente, la frequenza di neutropenia di grado 3 e 4 è stata più bassa nei pazienti che in precedenza non avevano ricevuto docetaxel (0,8% nei pazienti trattati con Xofigo vs. 0,8% nei pazienti che hanno ricevuto placebo) in confronto ai pazienti che in precedenza avevano ricevuto docetaxel (3,2% nei pazienti trattati con Xofigo vs. 0,6% nei pazienti che hanno ricevuto placebo).

In uno studio di fase I, il nadir della conta dei neutrofili e delle piastrine si è verificato 2-3 settimane dopo la somministrazione endovenosa di una singola dose di Xofigo.

Reazioni in sede di iniezione

Reazioni in sede di iniezione di grado 1 e 2, come eritema, dolore e gonfiore, sono state riportate nell'1,2% dei pazienti trattati con Xofigo e nello 0% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Neoplasie maligne secondarie

Xofigo contribuisce all'esposizione cumulativa globale a lungo termine del paziente alle radiazioni.

L'esposizione cumulativa a lungo termine alle radiazioni può essere associata a un aumento del rischio di cancro e difetti ereditari. In particolare può risultare aumentato il rischio di osteosarcoma, sindrome mielodisplastica e leucemia. Non sono stati riportati casi di cancro indotto da Xofigo negli studi clinici con follow-up fino a tre anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale di Xofigo.

Non esiste alcun antidoto specifico. In caso di sovradosaggio accidentale devono essere adottate misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio in merito alla potenziale tossicità ematologica e gastrointestinale.

Singole dosi di Xofigo contenenti un'attività fino a 276 kBq per kg di peso corporeo sono state esaminate in uno studio clinico di fase I, nel quale non è stata osservata alcuna tossicità limitante la dose.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci terapeutici vari, codice ATC: V10XX03.

Meccanismo d'azione

Xofigo è un agente terapeutico che emette particelle alfa.

Il suo principio attivo radio-223 (sotto forma di radio-223 dicloruro) mima il calcio e si lega selettivamente all'osso, in particolare alle aree interessate da metastasi ossee, tramite la formazione di complessi con il minerale osseo idrossiapatite. L'elevato trasferimento lineare di energia da parte degli emettitori alfa (80 keV/ μm) induce un'alta frequenza di rotture della doppia elica del DNA delle cellule tumorali adiacenti, con conseguente potente effetto citotossico. Anche effetti addizionali sul microambiente del tumore, compresi osteoblasti ed osteoclasti, contribuiscono all'efficacia *in vivo*. Il raggio d'azione delle particelle alfa emesse dal radio-223 è inferiore a 100 μm (meno di 10 diametri cellulari), il che riduce al minimo il danno ai tessuti normali circostanti.

Effetti farmacodinamici

In confronto al placebo è stata riscontrata una differenza significativa a favore di Xofigo per tutti e cinque i biomarcatori sierici di *turnover* osseo valutati in uno studio randomizzato di fase II (marcatori di formazione ossea: fosfatasi alcalina dell'osso [*alkaline phosphatase*, ALP], ALP totale e procollagene I N propeptide [PINP], marcatori di riassorbimento osseo: telopeptide C-terminale crosslinking del collagene di tipo I / telopeptide serica C-terminale crosslinking del collagene di tipo I [S-CTX-I] e C-telopeptide crosslinked del collagene di tipo I [ICTP]).

Elettrofisiologia cardiaca / prolungamento del QT

Dopo iniezione intravenosa di Xofigo non sono stati osservati significativi effetti di prolungamento di QT in confronto con placebo in un sottogruppo di 29 pazienti nello studio di fase III (ALSYMPCA).

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia clinica di Xofigo sono state valutate in uno studio multicentrico di fase III in doppio cieco, randomizzato, a dosi multiple (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) in pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche. I pazienti con metastasi viscerali e linfadenopatia maligna con dimensioni maggiori di 3 cm sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia è stata la sopravvivenza globale. I principali endpoint secondari comprendevano il tempo alla comparsa degli eventi scheletrici sintomatici (*symptomatic skeletal events*, SSE), il tempo alla progressione della fosfatasi alcalina totale (ALP), il tempo alla progressione dell'antigene specifico della prostata (PSA), la risposta dell'ALP totale e la normalizzazione dell'ALP totale.

Alla data di cut-off per l'analisi *ad interim* pianificata (analisi confermativa), un totale di 809 pazienti è stato randomizzato 2:1 a ricevere Xofigo 55 kBq/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 6 cicli (N = 541) in associazione alla migliore terapia standard, oppure placebo in associazione alla migliore terapia standard (N = 268). La migliore terapia standard comprendeva, ad esempio, radioterapia locale a fasci esterni, bifosfonati, corticosteroidi, antiandrogeni, estrogeni, estramustina o ketoconazolo.

Un'analisi descrittiva aggiornata della sicurezza e della sopravvivenza globale è stata condotta in 921 pazienti randomizzati prima del crossover (cioè l'offerta ai pazienti del gruppo placebo di ricevere il trattamento con Xofigo).

Le caratteristiche demografiche al basale (analisi di popolazione *ad interim*) erano simili nei gruppi Xofigo e placebo e sono riportate di seguito per il gruppo Xofigo:

- l'età media dei pazienti era di 70 anni (intervallo 49 -90 anni).
- l'87% dei pazienti inclusi nello studio aveva un performance status ECOG di 0 - 1.
- il 41% ha ricevuto bifosfonati.
- il 42% dei pazienti non ha ricevuto in precedenza docetaxel perché i soggetti sono stati giudicati non eleggibili o perché hanno rifiutato il docetaxel.
- il 46% dei pazienti non manifestava dolore o dolore di grado 1 sulla scala OMS (asintomatici o lievemente sintomatici) e il 54% accusava dolore di grado 2-3 sulla scala OMS.
- il 16% dei pazienti presentava <6 metastasi ossee, il 44% dei pazienti aveva da 6 a 20 metastasi ossee e il 40% dei pazienti presentava più di 20 metastasi ossee (superscan).

Durante il periodo di trattamento, l'83% dei pazienti ha ricevuto agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) e il 21% dei pazienti ha ricevuto congiuntamente anti-androgeni.

I risultati dell'analisi *ad interim* e aggiornata hanno evidenziato che la sopravvivenza globale era significativamente prolungata nei pazienti trattati con Xofigo associato alla miglior terapia standard in confronto ai pazienti trattati con placebo in associazione alla miglior terapia standard (vedere Tabella 2 e Figura 2). Un'incidenza maggiore di morti non correlate al carcinoma prostatico è stata osservata nel braccio di trattamento con placebo (26/541, 4,8% nel braccio con Xofigo rispetto a 23/268, 8,6% nel braccio con placebo).

Tabella 2: Risultati relativi alla sopravvivenza dello studio di fase III ALSYMPCA

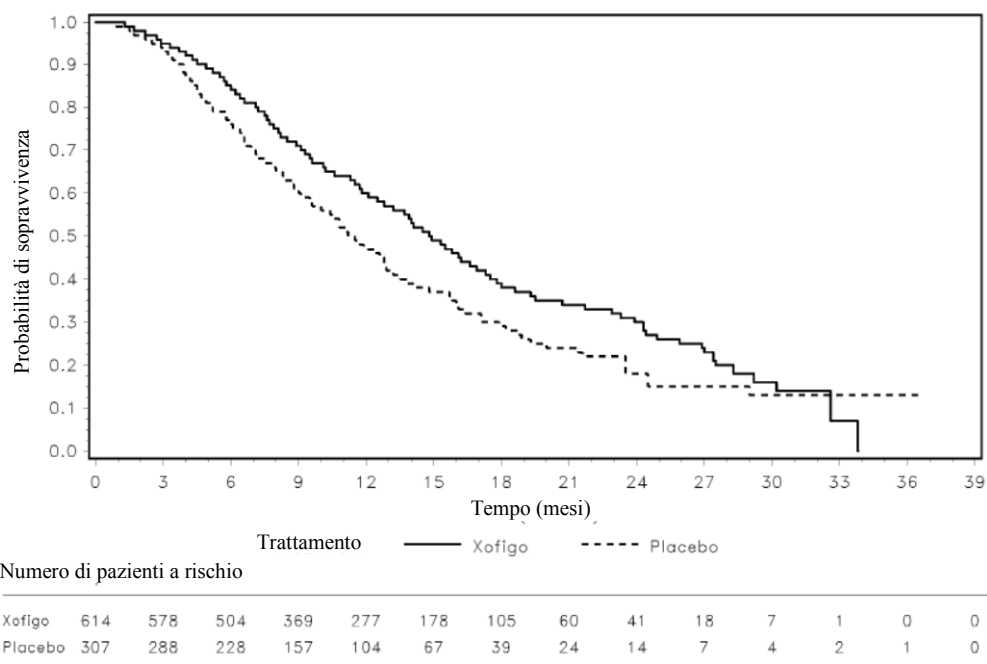
	Xofigo	Placebo
Analisi <i>ad interim</i>	N = 541	N = 268
Numero (%) di decessi	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (IC 95%)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,695 (0,552 – 0,875)	
valore p ^a (a due code)	0,00185	
Analisi aggiornata	N = 614	N = 307
Numero (%) di decessi	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (IC 95%)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Hazard ratio ^b (IC 95%)	0,695 (0,581 – 0,832)	

IC = intervallo di confidenza

^a Lo studio di fase III ALSYMPCA è stato interrotto per efficacia dopo l'analisi *ad interim*. Poiché l'analisi aggiornata è riportata a solo scopo descrittivo, non viene indicato un valore p.

^b Hazard ratio (Xofigo nei confronti di placebo) < 1 a favore di Xofigo.

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (analisi aggiornata)



I risultati dell'analisi *ad interim* e dell'analisi aggiornata hanno evidenziato anche un miglioramento significativo di tutti i principali endpoint secondari nel braccio Xofigo in confronto al braccio placebo (vedere Tabella 3). I dati sul tempo all'evento relativi alla progressione dell'ALP sono stati corroborati da un vantaggio statisticamente significativo in termini di normalizzazione dell'ALP e delle risposte ALP alla settimana 12.

Tabella 3: Endpoint secondari di efficacia dello studio di fase III ALSYMPCA (interim analisi)

		Incidenza [no. (%) di pazienti]		Analisi del tempo all'evento (IC 95%) [Numero mediano di mesi]			Valore di p	
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Hazard ratio < 1 in favore di Xofigo		
Eventi scheletrici sintomatici (SSE)	Endpoint composito SSE ^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NC) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046	
	Componenti SSE	Radioterapia a fasci esterni per la palliazione del dolore	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NC)	10,8 (7,9–NC)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
		Compressione del midollo spinale	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NC	NC	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
		Intervento chirurgico	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NC	NC	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
		Fratture ossee	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NC	NC	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Progressione ALP totale ^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NC	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001	
Progressione PSA ^d		288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015	

ALP = fosfatasi alcalina (*alkaline phosphatase*); IC = intervallo di confidenza; NC = non calcolabile; PSA = antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*); SSE = evento scheletrico sintomatico (*symptomatic skeletal event*)

a Definito come presenza di uno dei seguenti aspetti: radioterapia a fasci esterni per la palliazione del dolore, oppure frattura patologica, oppure compressione del midollo spinale, oppure intervento di chirurgia ortopedica correlato al tumore

b Non calcolabile a causa dell'insufficienza di eventi dopo la mediana

c Definita come aumento $\geq 25\%$ in confronto al basale/nadir.

d Definita come aumento $\geq 25\%$ e aumento del valore assoluto ≥ 2 ng/mL in confronto al basale/nadir.

Analisi di sottogruppo della sopravvivenza

L'analisi di sottogruppo della sopravvivenza ha evidenziato un beneficio costante in termini di sopravvivenza per il trattamento con Xofigo, indipendente dalla fosfatasi alcalina totale (ALP), dall'uso di bifosfonati al basale e dall'uso pregresso di docetaxel.

Qualità di vita

La qualità di vita in relazione alle condizioni di salute (*Health Related Quality of Life, HRQOL*) è stata valutata nello studio di fase III ALSYMPCA con questionari specifici: EQ-5D (generico) e FACT-P (specifico per il carcinoma della prostata). Entrambi i gruppi hanno presentato un peggioramento della qualità della vita. Durante il trattamento la diminuzione in qualità di vita è stata più lenta nei pazienti trattati con Xofigo rispetto a quelli trattati con placebo, come determinato con il punteggio EQ-5D per la misura dell'utilità (-0,040 *versus* -0,109; $p = 0,001$), i punteggi EQ-5D della scala visiva analogica di autovalutazione dello stato di salute (VAS) (-2,661 *versus* 5,860; $p = 0,018$) e il punteggio totale FACT-P (-3,880 *versus* -7,651, $p = 0,006$), ma non ha raggiunto differenze minime importanti pubblicate. L'evidenza che il rallentamento in perdita di HRQOL si estenda oltre il periodo di trattamento è limitata.

Effetto analgesico

I risultati dello studio di fase III ALSYMPCA, in termini di tempo alla radioterapia a fasci esterni (*external beam radiation therapy, EBRT*) per la palliazione del dolore e il minor numero di pazienti con dolore osseo come evento avverso nel gruppo Xofigo, indicano un effetto positivo sul dolore osseo.

Trattamento successivo con sostanze citotossiche

Durante lo studio randomizzato 2:1 ALSYMPCA, 93 pazienti (15,5%) del gruppo Xofigo e 54 pazienti (17,9%) del gruppo placebo hanno ricevuto una chemioterapia citotossica con tempi diversi dopo l'ultimo trattamento. Tra i due gruppi non sono state riscontrate differenze evidenti nei valori ematologici di laboratorio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xofigo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma della prostata (rhabdomyosarcoma escluso) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

I dati di farmacocinetica, biodistribuzione e dosimetria sono stati ottenuti in tre studi di fase I. Dati di farmacocinetica sono stati ottenuti in 25 pazienti con attività comprese tra 51 e 276 kBq/kg. Dati di farmacocinetica, biodistribuzione e dosimetria sono stati ottenuti in 6 pazienti con un'attività di 110 kBq/kg somministrata due volte a distanza di 6 settimane e in 10 pazienti con un'attività di 55, 110 o 221 kBq/kg.

Assorbimento

Xofigo viene somministrato come iniezione endovenosa ed è quindi biodisponibile al 100%.

Distribuzione e captazione negli organi

Dopo iniezione endovenosa, il radio-223 viene rapidamente eliminato dal sangue e incorporato soprattutto nell'osso e nelle metastasi ossee, oppure escreto nell'intestino.

Quindici minuti dopo l'iniezione, nel sangue è stato riscontrato il 20% circa dell'attività iniettata. A 4 ore, rimaneva nel sangue il 4% dell'attività iniettata; tale percentuale è scesa sotto l'1% a 24 ore dopo l'iniezione. Il volume di distribuzione è stato maggiore del volume ematico, il che indica una distribuzione nei compartimenti periferici.

Dieci minuti dopo l'iniezione, è stata riscontrata attività nell'osso e nell'intestino. Dopo 4 ore dall'iniezione, la percentuale media di dose radioattiva presente nell'osso e nell'intestino era rispettivamente circa il 61% e il 49%.

Non è stata osservata alcuna captazione significativa in altri organi come cuore, fegato, reni, vescica e milza a 4 ore dopo l'iniezione.

Biotrasformazione

Il radio-223 è un isotopo che decade e non viene metabolizzato.

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione dall'organismo. Il 5% circa è escreto nelle urine e non vi è alcuna evidenza di escrezione epatobiliare.

Le valutazioni dosimetriche corporee a 7 giorni dopo l'iniezione (dopo correzione per il decadimento) indicano che una mediana del 76% dell'attività somministrata è stata escreta dall'organismo. La velocità di eliminazione del radio-223 dicloruro dal tratto gastrointestinale è influenzata dall'elevata variabilità della velocità di transito intestinale nella popolazione: l'intervallo normale spazia da una evacuazione giornaliera a una evacuazione settimanale.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica del radio-223 dicloruro è stata lineare nell'intervallo di attività analizzato (51 - 276 kBq/kg).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xofigo nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state studiate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

In studi di tossicità a dosi singole e ripetute nel ratto, i riscontri principali sono stati un ridotto aumento del peso corporeo, alterazioni ematologiche, riduzione della fosfatasi alcalina nel siero e alterazioni anatomicopatologiche nel midollo osseo (deplezione di cellule emopoietiche, fibrosi), nella milza (emopoiesi secondaria extramidollare) e nell'osso (deplezione di osteociti, osteoblasti, osteoclasti, lesioni ossee fibrose, rottura/disorganizzazione della linea epifisaria). Questi reperti sono stati correlati a un'insufficienza dell'emopoiesi indotta dalle radiazioni e a una riduzione dell'osteogenesi e sono stati riscontrati a iniziare dalla dose più bassa di 22 kBq per kg di peso corporeo (0,4 volte l'attività clinica raccomandata).

Nel cane sono state osservate alterazioni ematologiche a iniziare dall'attività più bassa di 55 kBq/kg, la dose clinica raccomandata. Una mielotossicità limitante la dose è stata riscontrata nel cane dopo una somministrazione singola di 497 kBq di radio-223 dicloruro per kg di peso corporeo (9 volte l'attività clinica raccomandata).

Dopo somministrazione ripetuta una volta ogni 4 settimane per 6 mesi dell'attività clinicamente raccomandata di 55 kBq per kg di peso corporeo, due cani hanno sviluppato fratture pelviche non dislocate. A causa della presenza di osteolisi dell'osso trabecolare in altre sedi scheletriche di animali trattati in vari gradi, una frattura spontanea nel contesto dell'osteolisi non può essere esclusa. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota.

Il distacco di retina è stato osservato nel cane dopo una singola iniezione di attività di 166 e 497 kBq per kg di peso corporeo (3 e 9 volte la dose clinica raccomandata), ma non dopo somministrazione ripetuta dell'attività clinica raccomandata di 55 kBq per kg di peso corporeo una volta ogni 4 settimane per 6 mesi. Il meccanismo esatto dell'induzione del distacco di retina non è noto, ma i dati pubblicati suggeriscono che il radio sia captato specificamente dal tappeto lucido dell'occhio del cane. Poiché il tappeto lucido è assente nell'uomo, la rilevanza clinica di questi dati per l'uomo è dubbia. Nessun caso di distacco di retina è stato osservato negli studi clinici.

Negli organi coinvolti nell'escrezione del radio-223 dicloruro non sono state osservate alterazioni istologiche.

Gli osteosarcomi, un noto effetto dei radionuclidi con affinità per l'osso, sono stati osservati a dosi clinicamente rilevanti nel ratto 7 – 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Negli studi condotti sui cani non sono stati osservati osteosarcomi. Nessun caso di osteosarcoma è stato riportato negli studi clinici con Xofigo. Attualmente, il rischio che i pazienti sviluppino osteosarcomi in seguito all'esposizione al radio-223 non è noto. La presenza di neoplasie diverse dall'osteosarcoma è stata riportata anche in studi di tossicità a lungo termine (12 -15 mesi) nel ratto (vedere paragrafo 4.8).

Embriotossicità/Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In generale, i radionuclidi hanno effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo.

Un numero minimo di spermatozoi anomali è stato osservato in alcuni tubuli seminiferi del testicolo di ratto maschio dopo una somministrazione singola di ≥ 2.270 kBq/kg di peso corporeo di radio-223 dicloruro (≥ 41 volte l'attività clinica raccomandata). La funzione testicolare appariva peraltro normale e nell'epididimo è stato riscontrato un numero normale di spermatozoi. Polipi uterini (stroma endometriale) sono stati osservati nei ratti femmina dopo somministrazione singola o ripetuta di ≥ 359 kBq/kg di peso corporeo di radio-223 dicloruro ($\geq 6,5$ volte l'attività clinica raccomandata).

Poiché il radio-223 si distribuisce principalmente all'osso, il rischio potenziale di effetti avversi sulle gonadi maschili dei pazienti oncologici con carcinoma della prostata resistente alla castrazione è molto basso, ma non può essere escluso (vedere paragrafo 4.6).

Genotossicità/Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno e carcinogeno di Xofigo. In generale, i radionuclidi sono considerati genotossici e carcinogeni.

Dati farmacologici relativi alla sicurezza

Non sono stati osservati effetti significativi sui sistemi vitali, cioè sui sistemi cardiovascolare (cane), respiratorio o nervoso centrale (ratto) dopo somministrazione di una dose singola di attività fra 497 e 1.100 kBq per kg di peso corporeo (da 9 [cane] a 20 [ratto] volte l'attività clinica raccomandata).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio citrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico, diluito

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

La conservazione di Xofigo deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore di tipo I, chiuso con un tappo grigio in gomma bromobutilica con sigillo in alluminio rivestito di Etilene-Tetra-Fluoro-Etilene (ETFE), contenente 6 mL di soluzione iniettabile.

Il flaconcino è inserito in un contenitore di piombo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

Xofigo deve essere manipolato secondo modalità che soddisfino i requisiti sia di radioprotezione, sia di qualità farmaceutica. Devono essere adottate le opportune precauzioni per l'asepsi.

Protezione dalle radiazioni

Le radiazioni gamma associate al decadimento del radio-223 e dei suoi prodotti di decadimento consentono di misurare la radioattività di Xofigo e di rilevare eventuali contaminazioni con strumenti standard.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone per irradiazione esterna o contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urine, feci, vomito, ecc. Devono pertanto essere prese le dovute precauzioni conformemente alla normativa locale vigente in materia di radioprotezione. Si deve prestare attenzione nel maneggiare materiali, come la biancheria da letto, che può venire in contatto con questi fluidi corporei. Benché il radio-223 sia prevalentemente un emettitore alfa, al decadimento del radio-223 e degli isotopi radioattivi da esso derivati sono associate anche radiazioni gamma e beta. L'esposizione alle radiazioni esterne associata alla manipolazione delle dosi per i pazienti è considerevolmente minore in confronto ad altri radiofarmaci utilizzati a scopo terapeutico, perché la radioattività somministrata è generalmente inferiore a 8 MBq. Tuttavia, in conformità al principio della dose più bassa possibile ("*As Low As Reasonably Achievable*", ALARA), per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni si raccomanda di limitare al minimo il tempo trascorso nelle aree preposte che presentano radiazioni, estendere al massimo la distanza dalle fonti di radiazioni e utilizzare schermature idonee.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ogni materiale utilizzato per la preparazione o la somministrazione di Xofigo deve essere trattato come rifiuto radioattivo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/873/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Il calcolo della dose assorbita è stato effettuato in base ai dati clinici di biodistribuzione. Tale calcolo è stato effettuato con il software OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling) basato sull'algoritmo Medical Internal Radiation Dose (MIRD), ampiamente utilizzato per i ben noti radionuclidi emettitori di radiazioni beta e gamma. Per il radio-223, prevalentemente un emettitore alfa, sono state fatte ulteriori ipotesi per l'intestino, il midollo osseo e le cellule ossee/osteogeniche, in modo da effettuare al meglio il calcolo della dose assorbita per Xofigo, in considerazione della sua distribuzione e delle sue caratteristiche specifiche (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Calcolo delle dosi di radiazioni assorbite dagli organi

Organo target	Emissione alfa ¹ (Gy/MBq)	Emissione beta (Gy/MBq)	Emissione gamma (Gy/MBq)	Dose totale (Gy/MBq)	Coefficiente di variazione (%)
Surrene	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cervello	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Mammella	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Parete della colecisti	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Parete ICI ²	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Parete dell'intestino tenue	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Parete dello stomaco	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Parete ICS ³	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Parete cardiaca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Reni	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Fegato	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Polmoni	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Muscoli	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovaio	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Midollo osseo	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Cellule osteogeniche	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Cute	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Milza	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testicoli	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timo	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroide	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Parete della vescica urinaria	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Utero	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corpo intero	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Poiché nella maggior parte dei tessuti molli non è stata osservata alcuna captazione di radio-223, il contributo delle radiazioni alfa alla dose totale sull'organo è stato impostato su zero per questi organi.

²ICI: intestino crasso inferiore

³ICS: intestino crasso superiore

⁴I dati di dose assorbita dal polmone sono basati su un modello di calcolo derivato utilizzando dati complessivi di attività ematica nel tempo provenienti da tutti i pazienti

Le reazioni avverse di tipo ematologico osservate negli studi clinici con Xofigo sono molto meno frequenti e meno gravi di quanto ci si potrebbe attendere sulla base del calcolo della dose assorbita dal midollo osseo. Ciò può essere dovuto alla distribuzione spaziale della radiazione di particelle alfa, che dà origine a una dose di radiazioni non uniforme sul midollo osseo.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Questo medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Xofigo è una soluzione limpida e incolore e non deve essere utilizzato in caso di alterazioni del colore, presenza di particelle o contenitore difettoso.

Xofigo è una soluzione pronta all'uso e non deve essere diluito o miscelato con qualsiasi altra soluzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Il volume da somministrare a un determinato paziente deve essere calcolato sulla base di:

- peso corporeo del paziente (kg)
- posologia (55 kBq/kg peso corporeo)
- concentrazione della radioattività (1.100 kBq/mL) alla data di riferimento. La data di riferimento è riportata sul flaconcino e sull'etichetta del contenitore in piombo.
- fattore di correzione per il decadimento (*decay correction*, DK) per la correzione sulla base del decadimento fisico del radio-223. Una tabella dei fattori DK è allegata a ogni flaconcino come parte integrante dell'opuscolo (prima del foglio illustrativo).

La quantità di radioattività nel volume dispensato deve essere confermata dalla misurazione in un misuratore di attività opportunamente calibrato.

Il volume totale da somministrare a un paziente viene calcolato con la formula seguente:

$$\text{Volume da somministrare (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} \times \text{attività (55 kBq/kg peso corporeo)}}{\text{fattore DK} \times 1.100 \text{ kBq/mL}}$$

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norvegia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONTENITORE IN PIOMBO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofigo 1.100 kBq/mL soluzione iniettabile
Radio Ra 223 dicloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Radio Ra 223 dicloruro

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili, sodio citrato, sodio cloruro, acido cloridrico. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
6 mL
1.100 kBq/mL alle ore 12 (CET) della data di riferimento: [DD/MM/YYYY]
6.6 MBq/flaconcino alle ore 12 (CET) della data di riferimento: [DD/MM/YYYY]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

La conservazione deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

[logo Bayer]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/873/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xofigo 1.100 kBq/mL soluzione iniettabile
Radio Ra 223 dicloruro
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 mL
6,6 MBq/flaconcino alle ore 12 (CET) della data di riferimento: [GG/MM/AAAA]

6. ALTRO



[Bayer logo]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xofigo 1.100 kBq/mL soluzione iniettabile

Radio Ra 223 dicloruro

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico responsabile della supervisione della procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xofigo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xofigo
3. Come viene usato Xofigo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato Xofigo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xofigo e a cosa serve

Questo medicinale contiene il principio attivo radio Ra 223 dicloruro (radio-223 dicloruro).

Xofigo è usato nel trattamento di soggetti adulti con cancro della prostata in stadio avanzato resistente alla castrazione. Questo è un tumore della prostata (una ghiandola del sistema riproduttivo maschile) che non risponde al trattamento che riduce gli ormoni maschili. Xofigo è usato solo quando la malattia si è diffusa alle ossa causando sintomi (ad esempio dolore), ma non si ha conoscenza di una sua diffusione ad altri organi interni.

Xofigo contiene la sostanza radioattiva radio-223, che imita il calcio che si trova nelle ossa. Una volta iniettato nel paziente, il radio-223 raggiunge l'osso dove il tumore si è diffuso e rilascia radiazioni a breve raggio d'azione (particelle alfa), che uccidono le cellule tumorali circostanti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xofigo

Xofigo non deve essere somministrato

Non vi sono condizioni note in cui non deve ricevere Xofigo.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere Xofigo.

- Xofigo può ridurre il numero delle cellule e delle piastrine nel sangue. **Prima di iniziare il trattamento e prima di ogni dose successiva, il medico effettuerà le analisi del sangue.** In base al risultato di queste analisi, il medico deciderà se il trattamento può iniziare o continuare, o se deve essere rimandato o interrotto. Se soffre di una **ridotta produzione di cellule del sangue nel midollo osseo**, ad esempio se è già stato sottoposto a una chemioterapia (altri medicinali usati per uccidere le cellule tumorali) e/o a una radioterapia, lei può essere a rischio elevato ed il medico le darà Xofigo con cautela.
- Se il tumore si è diffuso alle ossa in modo esteso, è molto probabile che lei avrà una diminuzione di cellule del sangue e piastrine, perciò il medico le darà Xofigo con cautela.
- I limitati dati disponibili non suggeriscono grandi differenze nella produzione di cellule del sangue fra pazienti sottoposti a chemioterapia dopo trattamento con Xofigo e pazienti che non hanno ricevuto Xofigo.
- Se soffre di una **compressione del midollo spinale** non trattata o se è probabile che si sviluppi una compressione del midollo spinale (una pressione sui nervi del midollo spinale che può essere causata da un tumore o da un'altra lesione), il medico tratterà innanzitutto questa malattia con il trattamento standard prima di iniziare o continuare il trattamento con Xofigo.
- Se ha una **frattura ossea**, il medico stabilizzerà innanzitutto l'osso fratturato prima di iniziare o continuare il trattamento con Xofigo.
- Non vi sono dati relativi all'uso di Xofigo in pazienti affetti da **malattia di Crohn** (una malattia infiammatoria cronica dell'intestino) e **colite ulcerosa** (un'inflammazione cronica del colon). Poiché Xofigo è escreto nelle feci, può causare un peggioramento dell'inflammazione acuta dell'intestino. Se quindi lei soffre di queste condizioni, il medico valuterà attentamente se potrà essere trattato con Xofigo.
- Se assume o ha assunto bifosfonati o ha ricevuto chemioterapia prima del trattamento con Xofigo, informi il medico. Un rischio di *osteonecrosi della mandibola* (tessuto morto nell'osso mandibolare che si riscontra principalmente in pazienti trattati con bifosfonati) non può essere escluso (vedere paragrafo 4).
- Xofigo contribuisce all'esposizione cumulativa globale a lungo termine alle radiazioni. L'esposizione cumulativa a lungo termine alle radiazioni può aumentare il rischio di sviluppare tumori maligni (in particolare tumori ossei e leucemia) e difetti ereditari. Non è stato riportato alcun caso di tumore causato da Xofigo negli studi clinici in cui i pazienti sono stati controllati fino a tre anni dopo il termine dello studio.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato ai bambini e agli adolescenti.

Altri medicinali e Xofigo

Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri medicinali.

Se sta assumendo calcio, fosfati e/o vitamina D, il medico valuterà attentamente se è necessario sospendere temporaneamente l'assunzione di queste sostanze prima che inizi il trattamento con Xofigo.

Non vi sono dati relativi all'**uso di Xofigo contemporaneamente alla chemioterapia** (altri medicinali usati per uccidere le cellule tumorali).

Se utilizzati contemporaneamente, Xofigo e la chemioterapia possono ridurre ulteriormente il numero delle cellule e delle piastrine nel sangue.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Xofigo non è indicato per le donne e non deve essere somministrato alle donne che sono, o potrebbero essere, in stato di gravidanza o in allattamento.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Se ha rapporti sessuali con una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, deve adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Xofigo e nei 6 mesi successivi.

Fertilità

Esiste il rischio potenziale che le radiazioni dovute a Xofigo possano influenzare la fertilità. Consulti il medico al riguardo, soprattutto se in futuro desidera avere figli. Può farsi consigliare in merito alla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si ritiene improbabile che Xofigo comprometta la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Xofigo contiene sodio

A seconda del volume somministrato, questo medicinale può contenere fino a 54 mg di sodio per dose. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come viene usato Xofigo

Esistono norme rigide sull'uso, la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali simili a Xofigo. Questo medicinale verrà utilizzato solo in particolari aree controllate. Il prodotto verrà manipolato e somministrato esclusivamente da persone qualificate e addestrate a utilizzarlo in condizioni di sicurezza. Queste persone presteranno particolare attenzione all'uso sicuro del prodotto e la terranno informato su come effettueranno la procedura.

La dose che riceverà dipende dal suo peso corporeo. Il medico responsabile della supervisione della procedura calcolerà la quantità di Xofigo da utilizzare nel suo caso.

La dose raccomandata di Xofigo è di 55 kBq (Becquerel, l'unità di misura della radioattività) per chilogrammo di peso corporeo.

Non è necessario modificare la dose se ha 65 anni o più di 65 anni o se ha una ridotta funzionalità dei reni o del fegato.

Somministrazione di Xofigo e conduzione della procedura

Xofigo sarà iniettato lentamente con un ago in una vena. L'operatore sanitario laverà l'accesso endovenoso o la cannula con una soluzione salina prima e dopo l'iniezione.

Durata della procedura

- Xofigo è somministrato una volta ogni 4 settimane, per un totale di 6 iniezioni.
- Non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con Xofigo con più di 6 iniezioni.

Dopo la somministrazione di Xofigo

- Si deve fare attenzione nel maneggiare materiale, come la biancheria da letto, che può venire in contatto con fluidi corporei (come schizzi di urina, feci, vomito ecc.). Xofigo viene escreto soprattutto con le feci. Il medico le dirà se deve adottare misure precauzionali particolari dopo la somministrazione del medicinale. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.

Se ha ricevuto più Xofigo di quanto deve

Un sovradosaggio è improbabile.

Tuttavia, in caso di sovradosaggio accidentale, il medico avvierà un idoneo trattamento di supporto e controllerà se vi sono alterazioni del numero delle cellule del sangue o sintomi gastrointestinali (come diarrea, nausea, vomito).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Xofigo, si rivolga al medico responsabile della supervisione della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi nei pazienti trattati con Xofigo sono

- **riduzione del numero di piastrine nel sangue** (trombocitopenia),
- **riduzione del numero di neutrofili, un particolare tipo di globuli bianchi** (neutropenia, che può far aumentare il rischio di infezioni)

Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima di iniziare il trattamento e prima di ogni iniezione per controllare il numero delle cellule e delle piastrine nel sangue (vedere anche paragrafo 2).

Contatti immediatamente il medico se nota i seguenti sintomi, perché possono essere segni di trombocitopenia o neutropenia (vedere sopra):

- qualsiasi **livido inusuale**,
- un **sanguinamento** più intenso del solito dopo una ferita,
- **febbre**,
- o se è soggetto più del solito a **infezioni**.

Gli effetti indesiderati più frequenti in pazienti trattati con Xofigo (molto comuni [possono interessare più di 1 persona su 10]) sono:

- **diarrea, nausea (sensazione di malessere), vomito e trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine nel sangue)**.

Rischio di disidratazione: informi il medico se ha uno dei seguenti sintomi: capogiri, aumento della sete, diminuzione dell'urina o pella secca, perché possono essere sintomi di disidratazione. E' importante evitare la disidratazione bevendo liquidi in abbondanza.

Altri effetti indesiderati possibili sono riportati di seguito in base alla frequenza:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- riduzione del numero di globuli bianchi (leucopenia)
- riduzione del numero di neutrofili, un particolare tipo di globuli bianchi (neutropenia, che può far aumentare il rischio di infezioni)
- riduzione del numero di globuli rossi e bianchi e delle piastrine nel sangue (pancitopenia)
- reazioni al sito di iniezione (ad es. arrossamento della pelle [eritema], dolore e gonfiore)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- riduzione del numero di linfociti, un particolare tipo di globuli bianchi (linfopenia)

Xofigo contribuisce all'esposizione cumulativa globale a lungo termine alle radiazioni. L'esposizione cumulativa a lungo termine alle radiazioni può aumentare il rischio di sviluppare tumori maligni (in particolare tumori ossei e leucemia) e difetti ereditari. Non è stato segnalato alcun caso di tumore causato da Xofigo negli studi clinici in cui i pazienti sono stati controllati fino a tre anni dopo il termine dello studio.

Se prova dolore, gonfiore o intorpidimento della mandibola, una sensazione di mandibola pesante o l'allentamento di un dente, contatti il medico. Casi di osteonecrosi della mandibola (tessuto morto nell'osso mandibolare che si riscontra principalmente in pazienti trattati con bifosfonati) sono stati osservati in pazienti trattati con Xofigo. Tutti questi casi sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto bifosfonati precedentemente o contemporaneamente al trattamento con Xofigo e chemioterapia prima del trattamento con Xofigo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato Xofigo

Non è suo compito conservare questo medicinale. Questo medicinale viene conservato sotto la responsabilità dello specialista in strutture apposite. La conservazione di radiofarmaci verrà effettuata in accordo con la normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Xofigo non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sul contenitore in piombo.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Xofigo non deve essere usato in caso di alterazioni del colore, presenza di particelle o contenitore difettoso.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xofigo

- Il **principio attivo** è il radio Ra 223 dicloruro (radio-223 dicloruro).

Ogni mL di soluzione contiene 1.100 kBq di radio-223 dicloruro, corrispondenti a 0,58 ng di radio-223 alla data di riferimento.

Ogni flaconcino contiene 6 mL di soluzione (6.600 kBq di radio-223 dicloruro alla data di riferimento).

- Gli **altri componenti** sono acqua per preparazioni iniettabili, sodio citrato, sodio cloruro e acido cloridrico (vedere la fine del paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul sodio).

Descrizione dell'aspetto di Xofigo e contenuto della confezione

Xofigo è una soluzione iniettabile limpida e incolore. È confezionato in un flaconcino di vetro incolore chiuso con un tappo grigio in gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio rivestito. Il flaconcino contiene 6 mL di soluzione ed è inserito in un contenitore di piombo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norvegia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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)118 206 3000

Questo opuscolo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

L'intero Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Xofigo è fornito come sezione asportabile alla fine del foglio illustrativo nella confezione del prodotto, con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sulla somministrazione e l'uso di questo prodotto radiofarmaceutico.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
<DELL'AUTORIZZAZIONE> <DELLE AUTORIZZAZIONI> ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per il radio-223 dicloruro, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un'estesa revisione dei dati clinici provenienti da studi clinici e dall'uso successivo alla commercializzazione in relazione al possibile ruolo di Xofigo nella disidratazione. Sebbene i dati non supportano una correlazione causale diretta, la relazione fra potenziale disidratazione e prolungati episodi di vomito e diarrea è ben definita. Sulla base di questi risultati, è stato aggiornato il paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto con avvertenze precauzionali riguardanti il rischio di disidratazione.

Quindi, in forza dei dati presentati nello PSUR rivisto, il PRAC Rapporteur ha considerato approvati i cambiamenti apportati alle informazioni sul medicinale relative al prodotto a base di radio-223 dicloruro.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul radio-223 dicloruro il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente radio-223 dicloruro sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.