PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xofigo 1100 kBq/ml injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

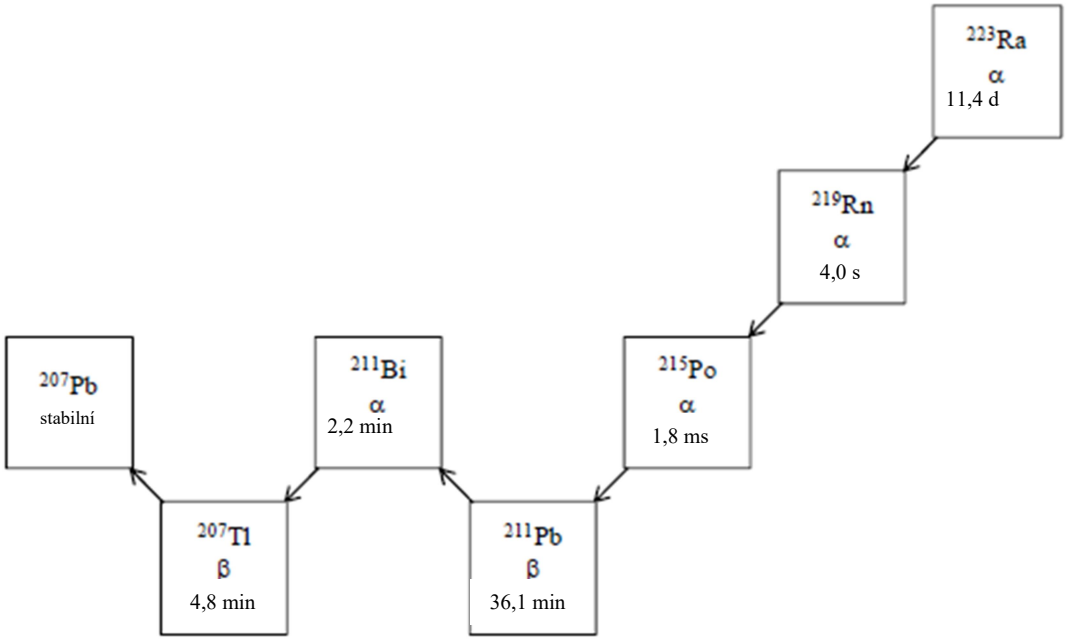
Jeden ml roztoku obsahuje radii(223Ra) dichloridum 1100 kBq (radium-223 dichlorid), což odpovídá radium-223 0,58 ng k referenčnímu datu. Radium je v roztoku jako volný iont.

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (radii (223Ra) dichloridum 6,6 MBq k referenčnímu datu).

Radium-223 je alfa zářič s poločasem rozpadu 11,4 dne. Specifická aktivita radia-223 je 1,9 MBq/ng.

Šestistupňový rozpad radia-223 na olovo-207 nastává přes dceřiné rozpadové produkty s krátkou životností a je doprovázen množstvím alfa, beta a gama záření s různými energiemi a vlastnostmi záření. Frakce energie emitovaná z radia-223 a jeho dceřiných produktů jako alfa částice je 95,3 % (energetické rozmezí 5,0-7,5 MeV). Frakce emitovaná jako beta částice je 3,6 % (průměrné energie jsou 0,445 MeV a 0,492 MeV) a frakce emitovaná jako gama záření je 1,1 % (energetické rozmezí 0,01-1,27 MeV).

Obrázek 1: Řetězec rozpadu radia-223 s fyzikálními poločasy a způsobem rozpadu



Pomocné látky se známým účinkem
Jeden ml roztoku obsahuje 0,194 mmol (odpovídá 4,5 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý izotonický roztok s pH mezi 6,0 a 8,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xofigo v monoterapii nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz, jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Xofigo by měl být podáván pouze osobami oprávněnými k zacházení s radiofarmaky v určených klinických podmínkách (viz bod 6.6) a po vyšetření pacienta kvalifikovaným lékařem.

Dávkování

Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 55 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo.

Bezpečnost a účinnost více než 6 injekcí přípravku Xofigo nebyly hodnoceny.

Podrobnosti o výpočtu objemu, který má být podán, jsou uvedeny v bodě 12.

Zvláštní populace

Starší osoby
Ve studii fáze III nebyly pozorovány mezi staršími (ve věku ≥ 65 let) a mladšími pacienty (ve věku < 65 let) žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.
U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater
Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater.
Protože radium-223 není ani metabolizováno v játrech ani eliminováno žlučí, neočekává se, že porucha funkce jater ovlivní farmakokinetiku radium-223 dichloridu.
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin
V klinické studii fáze III nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi pacienty s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CL_{CR}]: 50 až 80 ml/min) a normální funkcí ledvin. Pro pacienty se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{CR}: 30 až 50 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje. Nejsou k dispozici žádné údaje pro pacienty se závažnou (CL_{CR} < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem onemocnění ledvin.
Protože je však vylučování močí minimální a hlavní cestou eliminace je stolice, neočekává se, že porucha funkce ledvin ovlivní farmakokinetiku radium-223 dichloridu.
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace
Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xofigo u pediatrické populace v indikaci karcinom prostaty.

Způsob podání

Přípravek Xofigo je určen pro intravenózní podání. Musí být podán pomalou injekcí (obvykle do 1 minuty).

Intravenózní linka nebo kanyla musí být před a po aplikaci injekce přípravku Xofigo propláchnuta izotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) určeným pro injekční podání.

Další instrukce o použití tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.6 a 12.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xofigo je kontraindikován v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace s abirateronem a prednisonem/prednisolonem nebo s jinými přípravky systémové protinádorové léčby než analogy LHRH.

Průběžná analýza klinické studie u chemoterapií dosud neléčených pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty a progresivním onemocněním s kostními metastázami ukázala zvýšené riziko zlomenin a trend ke zvýšené úmrtnosti u pacientů dostávajících přípravek Xofigo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem (viz bod 5.1).
Z tohoto důvodu je přípravek Xofigo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem kontraindikován (viz bod 4.3).

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo v kombinaci s přípravky protinádorové léčby jinými než analogy LHRH nebyla stanovena; možné je zvýšené riziko úmrtnosti a fraktur. Kombinace radia-223 s dalšími přípravky systémové protinádorové léčby jinými než analogy LHRH se tedy nedoporučuje.

Údaje o délce období, po jehož uplynutí lze přípravek Xofigo bezpečně podávat po předchozí léčbě abirateron-acetátem v kombinaci s prednisonem/prednisolonem a naopak, jsou omezené. Na základě eliminačního poločasu přípravku Xofigo a abirateronu se doporučuje nezahajovat následnou léčbu přípravkem Xofigo nejméně 5 dní po posledním podání abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem/prednisolonem. Následná systémová protinádorová léčba se nemá zahajovat po dobu alespoň 30 dní po posledním podání přípravku Xofigo.

Léčba pacientů s asymptomatickými nebo mírně symptomatickými kostními metastázami

V klinické studii provedené u pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, v níž byl přípravek Xofigo přidán k abirateron-acetátu a prednisonu/prednisolonu, bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí a fraktur.

Přínos léčby přípravkem Xofigo u dospělých pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty a pouze asymptomatickými kostními metastázami nebyl stanoven. Použití přípravku Xofigo se tedy k léčbě dospělých pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty a pouze asymptomatickými kostními metastázami nedoporučuje. U dospělých pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty a mírně symptomatickými kostními metastázami je třeba přínos léčby pečlivě posoudit tak, aby přínos převažoval možná rizika, uvážíme-li, že k zajištění přínosu léčby bude pravděpodobně nutná vysoká aktivita osteoblastů (viz bod 5.1).

Pacienti s nízkým počtem osteoblastických kostních metastáz

V klinických studiích měli pacienti s méně než 6 kostními metastázami zvýšené riziko zlomenin a nebyl u nich zaznamenán statisticky významný přínos pro přežití. Analýza předem specifikovaných podskupin rovněž prokázala, že celkové přežití se u pacientů s celkovou hodnotou ALP < 220 U/l významně nezlepšilo. U pacientů s nízkým počtem osteoblastických kostních metastáz se radium-223 nedoporučuje (viz bod 5.1).

Suprese kostní dřeně

U pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, zejména trombocytopenie, neutropenie, leukopenie a pancytopenie (viz bod 4.8).

Proto musí být na počátku léčby a před každou dávkou přípravku Xofigo provedeno hematologické vyšetření pacientů. Před prvním podáním přípravku by měl být absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1,5 x 10^9/l, počet trombocytů ≥ 100 x 10^9/l a hemoglobin ≥ 10,0 g/dl. Před následným podáním by měl být ANC ≥ 1,0 x 10^9/l a trombocyty ≥ 50 x 10^9/l. Pokud nedojde k obnovení těchto hodnot během 6 týdnů po posledním podání přípravku Xofigo i přes podávanou standardní péči, měla by další léčba přípravkem Xofigo pokračovat pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko.

Pacienti s prokázaným ohrožením rezervy kostní dřeně, např. po předchozí cytotoxické chemoterapii a/nebo ozařování (EBRT) nebo pacienti s karcinomem prostaty s pokročilou difúzní infiltrací kostí (EOD4; “superscan”), by měli být léčeni s opatrností. Během studie fáze III byla u těchto pacientů pozorována zvýšená incidence hematologických nežádoucích účinků jako je neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.8).

Účinnost a bezpečnost cytotoxické chemoterapie podané po léčbě přípravkem Xofigo nebyly stanoveny. Omezené dostupné údaje ukazují, že pacienti dostávající chemoterapii po léčbě přípravkem Xofigo měli ve srovnání s pacienty léčených chemoterapií po podávání placeba podobný hematologický profil (viz také bod 5.1).

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly hodnoceny. Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolicí, může radiace způsobit zhoršení akutního zánětlivého střevního onemocnění. Pacientům s akutním zánětlivým onemocněním střev by měl být přípravek Xofigo podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko.

Komprese míchy

U pacientů s neléčenou hrozící nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomocí standardní péče, jak je klinicky indikována, dokončena před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo.

Fraktury kostí

Přípravek Xofigo zvyšuje riziko fraktur kostí. V klinické studii zvýšilo přidání přípravku Xofigo k abirateron-acetátu a prednisonu/prednisolonu v rameni s přípravkem Xofigo výskyt fraktur přibližně trojnásobně (viz body 4.8 a 5.1). Zvýšené riziko fraktur kostí bylo zjištěno zejména u pacientů s osteoporózou ve zdravotní anamnéze a u pacientů s méně než 6 kostními metastázami. Předpokládá se, že přípravek Xofigo se akumuluje v místech s vysokým kostním obratem, jako jsou místa degenerativního onemocnění kostí (osteoporóza) nebo s nedávnou (mikro-)frakturou zvyšující riziko fraktur. Riziko fraktur mohou dále zvyšovat jiné faktory, jako je souběžné používání steroidů.

Před zahájením podávání radia-223 je třeba pečlivě posoudit stav kostí (např. pomocí scintigrafie nebo měření minerální kostní denzity) a riziko fraktur u pacientů na začátku léčby (např. osteoporóza, méně než 6 kostních metastáz, léčba zvyšující riziko fraktur, nízký index tělesné hmotnosti) a pozorně tyto aspekty sledovat po dobu nejméně 24 měsíců. Před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo je rovněž třeba zvážit preventivní opatření, jako je použití bisfosfonátů nebo denosumabu (viz bod 4.8).

U pacientů s vysokým rizikem fraktur na začátku léčby je třeba pečlivě zvážit, zda přínos léčby převažuje možná rizika. U pacientů s frakturami kostí by měla být před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo provedena ortopedická stabilizace fraktur.

Osteonekróza čelisti

U pacientů léčených bisfosfonáty a přípravkem Xofigo nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti. Ve studii fáze III byly u 0,67 % pacientů (4/600) v rameni přípravku Xofigo ve srovnání s 0,33 % (1/301) pacientů v rameni placeba hlášeny případy osteonekrózy čelisti. Avšak všichni pacienti s osteonekrózou čelisti dostávali před nebo v průběhu léčby bisfosfonáty (např. kyselinu zoledronovou) a předchozí chemoterapii (např. docetaxel).

Sekundární maligní nádory

Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice může být spojena se zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména může být zvýšené riziko osteosarkomu, myelodysplastického syndromu a leukémie. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo.

Gastrointestinální toxicita

Přípravek Xofigo zvyšuje výskyt průjmu, nauzey a zvracení (viz bod 4.8), které mohou mít za následek dehydrataci. Je třeba pečlivě sledovat perorální příjem tekutin a hydrataci pacientů. Pacienti mají být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, trpí-li závažným nebo déletrvajícím průjmem, nauzeou, zvracením. Pacienti, kteří vykazují známky nebo příznaky dehydratace nebo hypovolémie, mají být okamžitě léčeni.

Antikoncepce u mužů

Vzhledem k potenciálním účinkům na spermatogenezi souvisejícím s ozařováním mají být muži poučeni, aby používali účinné antikoncepční metody během léčby přípravkem Xofigo a ještě 6 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.6).

Pomocné látky

V závislosti na podaném objemu tento léčivý přípravek obsahuje až 54 mg (2,35 mmol) sodíku v jedné dávce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí.

Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitaminem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno.

Souběžná chemoterapie s přípravkem Xofigo může mít aditivní účinky na supresi kostní dřeně (viz bod 4.4). Bezpečnost a účinnost chemoterapie podávané současně s přípravkem Xofigo nebyly stanoveny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů

Reprodukční studie u zvířat nebyly s přípravkem Xofigo provedeny.
Vzhledem k možnosti účinků na spermatogenezi související s ozářením má být mužům doporučeno, aby používali účinné metody antikoncepce během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Xofigo.

Těhotenství a kojení

Přípravek Xofigo není indikován u žen. Přípravek Xofigo nemá být používán u žen, které jsou nebo mohou být těhotné nebo u kojících žen.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka o účinku přípravku Xofigo na fertilitu.
Na základě studií na zvířatech existuje potenciální riziko, že záření z přípravku Xofigo může mít potenciálně toxické účinky na mužské gonády a spermatogenezi. (viz bod 5.3). Pacienti by měli zvážit možnost konzervace spermií před léčbou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xofigo nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Xofigo vychází z dat od 600 pacientů léčených přípravkem Xofigo ve studii fáze III.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (≥ 10 %) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nauzea, zvracení, trombocytopenie a zlomenina kosti.

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly trombocytopenie a neutropenie (viz bod 4.4 a „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s podáním přípravku Xofigo jsou uvedeny v tabulce níže (viz Tabulka 1). Jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů. Pro popis určité reakce a jejich synonym a souvisejících stavů je použitý nejvhodnější termín MedDRA.
Nežádoucí účinky z klinických studií jsou klasifikovány podle jejich frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥1/10 000 až<1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Xofigo

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Neutropenie Pancytopenie Leukopenie	Lymfopenie
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení Nauzea		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Zlomenina kosti		Osteoporóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zlomeniny kostí
Přípravek Xofigo zvyšuje riziko zlomenin kostí (viz bod 5.1). V klinických studiích snižovalo souběžné používání bisfosfonátů nebo denosumabu u pacientů léčených radiem-223 v monoterapii výskyt fraktur. Ke zlomeninám docházelo až 24 měsíců po podání první dávky radia-223.

Trombocytopenie a neutropenie
Trombocytopenie (všechny stupně) se vyskytla u 11,5 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 5,6 % pacientů na placebu. Trombocytopenie stupně 3 a 4 byla pozorována u 6,3 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 2 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4). Frekvence trombocytopenie stupně 3 a 4 byla celkově nižší u pacientů, kteří dosud nedostávali docetaxel (2,8 % pacientů léčených přípravkem Xofigo oproti 0,8 % pacientů užívajících placebo) ve srovnání s pacienty, kteří dříve dostávali docetaxel (8,9 % pacientů léčených přípravkem Xofigo oproti 2,9 % pacientů užívajících placebo). V případě pacientů s EOD4 (“superscan”) byla u 19,6 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 6,7 % pacientů užívajících placebo hlášena trombocytopenie (všechny stupně). U 5,9 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 6,7 % pacientů užívajících placebo byl pozorován stupeň trombocytopenie 3 a 4 (viz bod 4.4).

Neutropenie (všechny stupně) byla hlášena u 5 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 1 % pacientů užívajících placebo. Neutropenie stupně 3 a 4 byla pozorována u 2,2 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a u 0,7 % pacientů užívajících placebo. Frekvence neutropenie stupně 3 a 4 byla celkově nižší u pacientů, kteří dosud nedostávali docetaxel (0,8 % pacientů léčených přípravkem Xofigo oproti 0,8 % pacientů užívajících placebo) ve srovnání s pacienty, kteří dříve dostávali docetaxel (3,2 % pacientů léčených přípravkem Xofigo oproti 0,6 % pacientů užívajících placebo).

Ve studii fáze I se minimální hladiny neutrofilů a trombocytů objevily 2 až 3 týdny po intravenózním podání jedné dávky přípravku Xofigo.

Reakce v místě injekce
Reakce v místě injekce stupně 1 a 2, např. erytém, bolest a otok, byly hlášeny u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Xofigo a 0 % pacientů užívajících placebo.

Sekundární maligní nádory
Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta. Dlouhodobá kumulativní expozice může být spojena se zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména riziko osteosarkomu, myelodysplastického syndromu a leukémie může být zvýšeno. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy malignity související s přípravkem Xofigo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyly hlášeny žádné případy neúmyslného předávkování přípravkem Xofigo.

Neexistuje specifické antidotum. V případě neúmyslného předávkování by měla být provedena obecná podpůrná opatření, včetně monitorování možné hematologické a gastrointestinální toxicity.

V klinické studii fáze I při hodnocení jednotlivých dávek přípravku Xofigo o aktivitě až do výše 276 kBq na kilogram tělesné hmotnosti nebylo pozorováno žádné omezení dávky způsobené toxicitou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: terapeutická radiofarmaka, jiná terapeutická radiofarmaka, jiná různá terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10XX03.

Mechanismus účinku

Přípravek Xofigo je léčivo emitující terapeutické alfa částice.

Aktivní složka radium-223 (jako radium-223 dichlorid) napodobuje vápník a je selektivně cílená na kost, konkrétně na oblasti kostních metastáz tím, že tvoří komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem. Vysoký lineární energetický přenos alfa zářičů (80 keV/µm) vede k vysoké frekvenci zlomů dvojité šroubovice DNA v sousedních nádorových buňkách, což má za následek silný cytotoxický účinek. Další účinky na nádorové mikroprostředí včetně osteoblastů a osteoklastů také přispívají k účinnosti *in vivo*. Dosah alfa částice z radia-223 je menší než 100 µm (méně než 10 průměrů buňky), což minimalizuje poškození zdravé sousední tkáně.

Farmakodynamické účinky

Ve srovnání s placebem došlo k významnému rozdílu ve prospěch přípravku Xofigo u všech pěti sérových biomarkerů kostního obratu hodnocených v randomizované studii fáze II (markery novotvorby kostí: kostní alkalická fosfatáza [ALP], celková ALP a prokolagen I N propeptid [PINP], markery kostní resorpce: C-terminální zesítěný telopeptid kolagenu typu I/sérový C-terminální zesítěný telopeptid kolagenu typu I [S-CTX-I] a zesítěný C-telopeptid kolagenu typu I [ICTP]).

Srdeční elektrofyziologie/prodloužení QT intervalu
Po intravenózní injekci přípravku Xofigo nebyly ve srovnání s placebem v podskupině 29 pacientů ve studii fáze III (ALSYMPCA) pozorovány žádné významné účinky na prodloužení QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo byly hodnoceny ve dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III s vícečetnými dávkami (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) u kastračně rezistentního karcinomu prostaty se symptomatickými kostními metastázami. Pacienti s viscerálními metastázami a maligní lymfadenopatií přesahující velikost 3 cm byli vyloučeni.

Primární cílový ukazatel účinnosti bylo celkové přežití. Hlavní sekundární cílové ukazatele zahrnovaly dobu do objevení se symptomatických kostních příhod (SSE), dobu do progrese hodnot celkové alkalické fosfatázy (ALP), dobu do progrese prostatického specifického antigenu (PSA), odpověď hodnoty celkové ALP a normalizace celkové ALP.

V mezním datu předem plánované průběžné analýzy (konfirmační analýza) bylo randomizováno celkem 809 pacientů v poměru 2:1 na léčbu přípravkem Xofigo 55 kBq/kg podávaného intravenózně každé 4 týdny po dobu 6 cyklů (N = 541) plus nejlepší standardní péče nebo na léčbu placebem plus nejlepší standardní péče (N = 268). Nejlepší standardní péče zahrnovala např. lokální zevní radioterapii, bisfosfonáty, kortikosteroidy, antiandrogeny, estrogeny, estramustin nebo ketokonazol.

Aktualizovaná deskriptivní analýza bezpečnosti a celkového přežití byla provedena u 921 randomizovaných pacientů před cross-over (tj. pacientům ve skupině placeba bylo nabídnuto převedení na léčbu přípravkem Xofigo).

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění (populace pro průběžnou analýzu) byly podobné mezi skupinami přípravku Xofigo a placeba a jsou uvedeny níže pro přípravek Xofigo:

- průměrný věk pacientů byl 70 let (rozmezí 49 až 90 let),
- 87 % zařazených pacientů mělo skóre výkonnostního stavu ECOG 0-1,
- 41 % dostávalo bisfosfonáty,
- 42 % pacientů nedostávalo předtím docetaxel, protože byli považováni za nevhodné nebo odmítli léčbu docetaxelem,
- 46 % pacientů nemělo žádnou bolest nebo bolest stupně 1 na škále WHO (asymptomatičtí nebo mírně symptomatičtí) a 54 % mělo bolest stupně 2-3 na škále WHO,
- 16 % pacientů mělo < 6 kostních metastáz, 44 % pacientů mělo mezi 6 a 20 kostními metastázami, 40 % pacientů mělo více než 20 kostních metastáz nebo superscan.

Během léčebné fáze dostalo 83 % pacientů agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) a 21 % pacientů dostávalo konkomitantně antiandrogeny.

Výsledky jak průběžné, tak aktualizované analýzy odhalily, že celkové přežití bylo významně delší u pacientů léčených přípravkem Xofigo plus nejlepší standardní péčí ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo plus nejlepší standardní péči (viz tabulka 2 a obrázek 2). Ve skupině s placebem byl pozorován vyšší výskyt úmrtí z jiné příčiny než karcinom prostaty (26/541, 4,8 % v ramenu s přípravkem Xofigo ve srovnání s 23/268, 8,6 % v ramenu s placebem).

Tabulka 2: Výsledky přežití z klinické studie fáze III ALSYMPCA

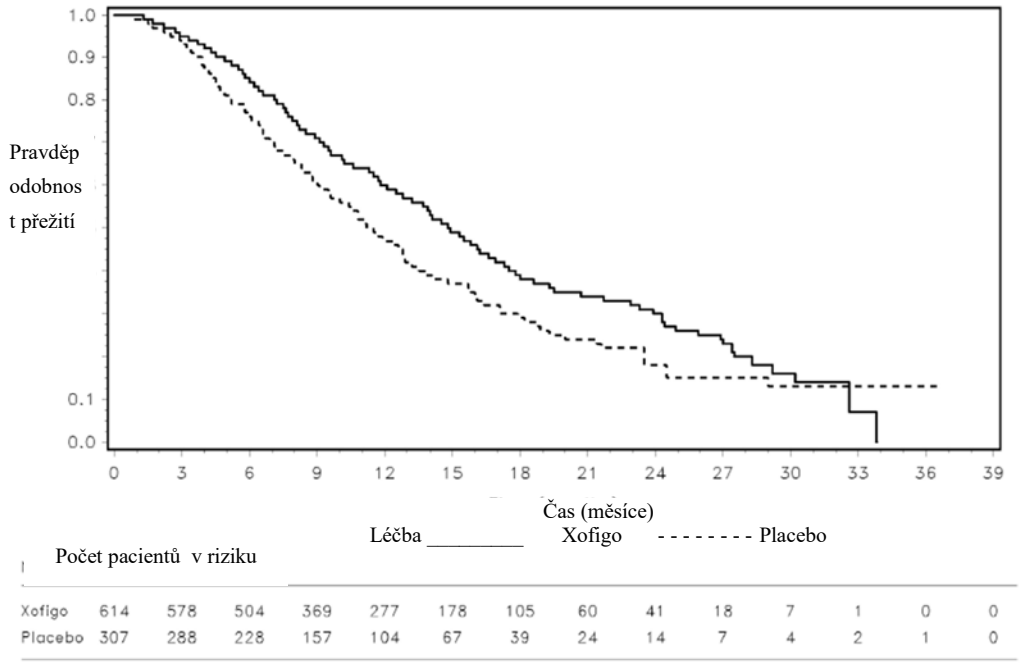
	Xofigo	**Placebo**
Průběžná analýza	N = 541	N = 268
Počet (%) úmrtí	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Střední doba přežití (měsíce) (95% CI)	14,0 (12,1-15,8)	11,2 (9,0-13,2)
Poměr rizik[b] (95% CI)	0,695 (0,552-0,875)	
p-hodnota[a] (dvoustranná)	0,00185	
Aktualizovaná analýza	N = 614	N = 307
Počet (%) úmrtí	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Střední doba přežití (měsíce) (95% CI)	14,9 (13,9-16,1)	11,3 (10,4-12,8)
Poměr rizik[b] (95% CI)	0,695 (0,581-0,832)	

CI = interval spolehlivosti

[a] Studie ALSYMPCA fáze 3 byla ukončena pro účinnost po průběžné analýze. Aktualizovaná analýza je uvedena pouze pro deskriptivní účely, p-hodnota není uvedena.

[b] Poměr rizik (Xofigo vs placebo) < 1 ve prospěch přípravku Xofigo.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (aktualizovaná analýza)



Výsledky průběžné analýzy a aktualizovaná analýza také ukázaly významné zlepšení ve všech hlavních sekundárních cílových ukazatelích v rameni s přípravkem Xofigo ve srovnání s ramenem placeba (viz tabulka 3). Údaje doby do příhody pro progresi ALP byly podpořeny statisticky významnou výhodou s ohledem na normalizaci ALP a odpovědi ALP v týdnu 12.

Tabulka 3: Sekundární cílové ukazatele účinnosti z klinické studie fáze III ALSYMPCA (průběžná analýza)

			Incidence [počet (%) pacientů]		**Analýza doby do příhody** (95% CI) [medián počet měsíců]		**Poměr rizik** < 1 ve prospěch přípravku Xofigo	**p-hodnota**
			Xofigo N = 541	**Placebo** N = 268	**Xofigo** N = 541	**Placebo** N = 268		
Symptomatická kostní příhoda (SSE)	**SSE kompozitní cílový ukazatel** [a]		132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2 – 19,6)	8,4 (7,2 – NE)[b]	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Složky SSE	**Zevní radioterapie pro úlevu od bolesti**	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9 – NE)	10,8 (7,9 – NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
		Komprese míchy	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
		Chirurgická intervence	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
		Fraktury kostí	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Celková progrese dle ALP [c]			79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progrese dle PSA [d]			288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

ALP = alkalická fosfatáza; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; PSA = prostatický specifický antigen; SSE = symptomatická kostní příhoda

a Definováno jako výskyt čehokoli z následujících: zevní radioterapie pro úlevu od bolesti nebo patologická fraktura nebo komprese míchy nebo ortopedicko-chirurgická intervence související s nádorem

b bez možnosti odhadu díky nedostatečným příhodám po mediánu

c Definované jako ≥ 25% zvýšení ve srovnání s výchozím stavem/nadir.

d Definované jako ≥ 25% zvýšení a zvýšení absolutní hodnoty o ≥ 2 ng/ml ve srovnání s výchozím stavem/nadir.

Analýza přežití u podskupiny

Analýza přežití u podskupiny ukázala konzistentní přínos v přežití u léčby přípravkem Xofigo nezávisle na konkomitantním podávání bisfosfonátů při randomizaci a před použitím docetaxelu.

U podskupin pacientů s méně než 6 metastázami (HR [poměr rizik] pro radium-223 vs. placebo 0,901; 95% CI [0,553-1,466], p=0,674) nebo s celkovou hladinou alkalické fosfatázy (ALP) na začátku léčby < 220 U/l (HR 0,823; 95% CI [0,633-1,068], p=0,142) ve fázi III studie ALSYMPCA nebylo možno prokázat statisticky významný přínos léčby pro celkové přežití. Je tedy možné, že u pacientů s nízkým výskytem osteoblastické aktivity z kostních metastáz může být účinnost snížená.

Kvalita života

Kvalita života související se zdravím (HRQOL) byla hodnocena v klinické studii fáze III ALSYMPCA pomocí specifických dotazníků: EQ-5D (obecný dotazník) a FACT-P (dotazník specifický pro karcinom prostaty). U obou skupin došlo ke zhoršení kvality života. Při léčbě přípravkem Xofigo v porovnání s placebem byl pokles kvality života během léčebného období pomalejší, což bylo hodnoceno pomocí EQ-5D utility index score (-0,040 versus – 0,109; p=0,001), EQ-5D self-reported Visual Analogue health status scores (VAS) (-2,661 versus -5,860; p=0,018) a FACT P total score (-3,880 versus -7,651, p= 0,006), avšak nebylo dosaženo publikovaných minimálně významných rozdílů. Existují pouze omezené důkazy, že pomalejší zhoršování HRQOL přesahuje léčebné období.

Úleva od bolesti

Výsledky z klinické studie fáze III ALSYPMCA týkající se doby do léčby zevní radioterapií pro úlevu od bolesti (EBRT) a menšího množství pacientů udávajících bolest kostí jako nežádoucí příhodu ve skupině přípravku Xofigo ukazují na pozitivní účinek na bolest kostí.

Následná léčba cytotoxickými látkami

V průběhu studie ALSYMPCA s randomizací 2:1 dostalo 93 (15,5 %) pacientů ve skupině přípravku Xofigo a 54 (17,9 %) pacientů ve skupině placeba cytotoxickou chemoterapii v různých dobách po poslední léčbě. Mezi dvěma skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly v hematologických laboratorních hodnotách.

Kombinace s abirateronem a prednisonem/prednisolonem

Klinická účinnost a bezpečnost léčby zahájené současně přípravkem Xofigo, abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III (studie ERA-223) u 806 chemoterapií dosud neléčených pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty s kostními metastázami. Studie byla brzy odslepena na základě doporučení nezávislé komise monitorující data (Independent Data Monitoring Committee). V průběžné analýze byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin (28,6 % vs. 11,4 %) a snížená střední doba přežití (30,7 měsíce vs. 33,3 měsíce, HR 1,195, 95% CI [0,950–1,505], p=0,13) u pacientů dostávajících přípravek Xofigo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xofigo u všech podskupin pediatrické populace při léčbě všech stavů zařazených do kategorie maligních novotvarů (kromě nádorů centrálního nervového systému, hematopoetických nádorů a novotvarů lymfatických tkání) a při léčbě mnohočetného myelomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Údaje o farmakokinetice, biodistribuci a dozimetrii byly získány ze tří studií fáze I. Farmakokinetické údaje byly získány od 25 pacientů při aktivitách od 51 do 276 kBq/kg. Údaje o farmakokinetice, biodistribuci a dozimetrii byly získány od 6 pacientů při aktivitě 110 kBq/kg podávané dvakrát s odstupem 6 týdnů a od 10 pacientů při aktivitě 55, 110 nebo 221 kBq/kg.

Absorpce

Přípravek Xofigo se podává v intravenózní injekci a proto má 100 % biologickou dostupnost.

Distribuce a absorpce v orgánech

Po intravenózní injekci je radium-223 rychle eliminováno z krve a ukládá se primárně do kostí a kostních metastáz nebo se vylučuje do střeva.

Patnáct minut po aplikaci injekce zůstalo asi 20 % podané aktivity v krvi. Za 4 hodiny zůstalo v krvi asi 4 % podané aktivity a 24 hodin po aplikaci injekce aktivita klesla na méně než 1 %. Distribuční objem byl vyšší než objem krve, což ukazuje na distribuci do periferních kompartmentů.

10 minut po aplikaci injekce byla aktivita pozorována v kostech a ve střevě. Za 4 hodiny po injekci bylo průměrné procento radioaktivní dávky přítomné v kostech a střevě přibližně 61 % a 49 %.

Za 4 hodiny po aplikaci injekce nebylo pozorováno žádné významné vychytávání v jiných orgánech, jako jsou srdce, játra, ledviny, močový měchýř a slezina.

Biotransformace

Radium-223 je izotop, který se rozpadá a není metabolizován.

Eliminace

Eliminace ve stolici je hlavní cestou eliminace z těla. Asi 5 % je vyloučeno v moči a neexistuje žádný důkaz vylučování hepatobiliární cestou.

Celotělové měření 7 dnů po aplikaci injekce (po úpravě vzhledem k rozpadu) ukazuje, že průměrně 76 % podané aktivity bylo vyloučeno z těla. Rychlost eliminace radia-223 dichloridu z gastrointestinálního traktu je ovlivněna vysokou variabilitou intestinálního tranzitu napříč populací s normálním rozmezím vyprazdňování jednou denně až jednou týdně.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika radia-223 dichloridu byla lineární v hodnoceném rozmezí aktivity (51 až 276 kBq/kg).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo nebyla hodnocena u dětí a dospívajících do 18 let věku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podání u potkanů byly hlavními nálezy snížení nárůstu tělesné hmotnosti, hematologické změny, snížení alkalické fosfatázy v séru a mikroskopické nálezy v kostní dřeni (deplece hematopoetických buněk, fibróza), slezině (sekundární extramedulární hematopoeza) a kostech (deplece osteocytů, osteoblastů, osteoklastů, fibro-kostní léze, disrupce/rozpad růstových plotének/růstové linie). Tato zjištění souvisela s poruchou hematopoezy indukovanou radiací a snížením osteogeneze a začínala na nejnižší aktivitě 22 kBq na kilogram tělesné hmotnosti (0,4násobek klinicky doporučené dávky).

U psů byly pozorovány hematologické změny od nejnižší aktivity 55 kBq/kg, což je klinicky doporučená dávka. Po jednorázovém podání dávky 497 kBq radium–223 dichloridu na kilogram tělesné hmotnosti (9násobek klinicky doporučené aktivity) byla u psů pozorována myelotoxicita limitující dávku.

Po opakovaném podání klinicky doporučené aktivity 55 kBq na kilogram tělesné hmotnosti jednou za 4 týdny po dobu 6 měsíců vznikly u dvou psů nedislokované fraktury pánve. Vzhledem k přítomnosti osteolýzy trabekulární kosti různého rozsahu v jiných oblastech kostí léčených zvířat nemohou být spontánní fraktury v souvislosti s osteolýzou vyloučeny. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Po jednorázové injekci aktivity 166 a 497 kBq na kilogram tělesné hmotnosti (3 a 9násobek klinicky doporučené dávky) bylo u psů pozorováno odchlípení sítnice, ale nikoli po opakovaném podání klinicky doporučené aktivity 55 kBq na kilogram tělesné hmotnosti každé 4 týdny po dobu 6 měsíců. Přesný mechanismus indukce odchlípení sítnice není znám, ale literární údaje naznačují, že radium se specificky vychytává v *tapetum lucidum* oka psů. Protože u člověka není *tapetum lucidum* přítomno, klinický význam tohoto zjištění u člověka je nejistý. V klinických studiích nebyl hlášen žádný případ odchlípení sítnice.

Nebyly pozorovány žádné histologické změny v orgánech, které se účastní vylučování radium–223 dichloridu.

Osteosarkomy, známý efekt radionuklidů s afinitou ke kostem, byly pozorovány při klinicky relevantních dávkách u potkanů 7-12 měsíců po zahájení léčby. Osteosarkomy nebyly pozorovány ve studiích u psů. V klinických studiích s přípravkem Xofigo nebyl hlášen žádný případ osteosarkomu. Riziko vývoje osteosarkomu u pacientů exponovaných radiu-223 není v současné době známo. V dlouhodobých (12 až 15 měsíců) studiích toxicity u potkanů byl také hlášen výskyt neoplastických změn jiných, než je osteosarkom (viz bod 4.8).

Embryotoxicita/reprodukční toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny. Radionuklidy obecně mají vliv na reprodukci a vývoj.

Minimální počet abnormálních spermatocytů byl pozorován v několika semenotvorných kanálcích varlat u samců potkanů po jednorázovém podání dávky ≥ 2270 kBq radium-223 dichloridu/kg tělesné hmotnosti (≥ 41násobek klinicky doporučené aktivity). Jinak se zdálo, že varlata fungují normálně a nadvarlata obsahovala normální množství spermatocytů. Děložní polypy (endometriální stroma) byly pozorovány u samic potkanů po jednorázovém nebo opakovaném podání dávky ≥ 359 kBq radium-223 dichloridu/kg tělesné hmotnosti (≥ 6,5násobek klinicky doporučené aktivity).

Protože radium-223 se distribuuje hlavně v kostech, je možné riziko toxických účinků na mužské gonády u onkologických pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty velmi nízké, ale nelze jej vyloučit (viz bod 4.6).

Genotoxicita/karcinogenita

Studie mutagenního a karcinogenního potenciálu u přípravku Xofigo nebyly provedeny. Radionuklidy jsou obecně považovány za genotoxické a karcinogenní.

Bezpečnostní farmakologie

Po jednorázovém podání aktivity od 497 do 1100 kBq na kilogram tělesné hmotnosti (9 [pes] až 20 [potkan] násobek klinické doporučené aktivity) nebyly pozorovány žádné významné účinky na životně důležité orgánové systémy, tj. kardiovaskulární (pes), respirační nebo centrální nervový systém (potkan).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
Natrium-citrát
Chlorid sodný
Zředěná kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

28 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávání radiofarmak má být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička třídy I uzavřená šedým brombutylovým pryžovým uzávěrem s fólií z ethylen-tetrafluorethylenu (ETFE) nebo bez ní, obojí uzavřené hliníkovým pertlem, obsahující 6 ml injekčního roztoku.

Injekční lahvička je uložena v olověné nádobě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná upozornění

Radiofarmaka by měla být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických podmínkách. Jejich příjem, uchovávání, používání, manipulace a likvidace podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením kompetentního úředního orgánu.

Manipulace s radiofarmaky by měla být prováděna tak, aby odpovídala jak požadavkům na radiační bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Měla by být použita vhodná aseptická opatření.

Radiační ochrana

Gama záření související s rozpadem radia-223 a jeho rozpadových produktů umožňuje měření radioaktivity přípravku Xofigo a detekci kontaminace pomocí standardních nástrojů.

Podávání radiofarmak představuje riziko pro ostatní osoby v důsledku zevního ozáření nebo kontaminace močí, stolicí, zvratky apod. Musí být proto přijata opatření pro radiační ochranu v souladu s národními a lokálními předpisy. Při manipulaci s materiály, jako je ložní prádlo, které přicházejí do kontaktu s takovými tělesnými tekutinami, je třeba postupovat s opatrností. Ačkoli je radium-223 převážně alfa zářič, s rozpadem radia-223 a jeho radioaktivními rozpadovými izotopy je spojeno gama a beta záření. Expozice externímu záření související s manipulací s dávkami pro pacienta je podstatně nižší ve srovnání s dalšími radiofarmaky určenými pro terapeutické použití, protože podávaná radioaktivita bude obvykle nižší než 8 MBq. Avšak pro minimalizaci radiační expozice je v souladu s principem ALARA („As Low As Reasonably Achievable“) doporučováno minimalizovat dobu strávenou v radiačních prostorech, maximalizovat vzdálenost od radiačních zdrojů a používat odpovídající stínění.

Veškeré nepoužité radiofarmakum nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.
S veškerým materiálem použitým při přípravě nebo podání přípravku Xofigo je třeba nakládat jako s radioaktivním odpadem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/873/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. listopadu 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 21. června 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Výpočet absorbované radiační dávky byl proveden na základě klinických údajů o biodistribuci. Výpočty absorbovaných dávek byly provedeny pomocí programu OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **IN**ternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling) využívajícího algoritmus Medical Internal Radiation Dose (MIRD), který je široce používán u stanovených radionuklidů emitujících beta a gama záření. U radia-223, jako primárního alfa zářiče, byly provedeny další výpočty pro střevo, červenou kostní dřeň a kostní/osteogenní buňky s cílem poskytnout nejlepší možný výpočet absorbované dávky pro přípravek Xofigo při zvážení jeho pozorované biodistribuce a specifických vlastností (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Vypočtené absorbované radiační dávky pro orgány

Cílový orgán	Alfa[1] záření (Gy/MBq)	Beta záření (Gy/MBq)	Gama záření (Gy/MBq)	Celková dávka (Gy/MBq)	Variační koeficient (%)
Nadledviny	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Mozek	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Prsa	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Stěna žlučníku	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI[2] stěna	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Stěna tenkého střeva	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Stěna žaludku	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI[3] stěna	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Srdeční stěna	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Ledviny	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Játra	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Plíce	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	--[4]
Sval	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Vaječníky	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Slinivka	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Červená kostní dřeň	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogenní buňky	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Kůže	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Slezina	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Varlata	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Brzlík	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Štítná žláza	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Stěna močového měchýře	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Děloha	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Celé tělo	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

[1]Jelikož nebyla pozorována žádná absorpce radia-223 ve většině měkkých tkání, byl podíl alfa záření vzhledem k celkové orgánové dávce nastaven pro tyto orgány na nulu.

[2]LLI: dolní část tlustého střeva

[3]ULI: horní část tlustého střeva

[4]Údaje o absorpci dávky do plic jsou založeny na výpočtu odvozeném od modelu, který využívá poolované údaje o vývoji aktivity v krvi v průběhu času u všech subjektů.

Hematologické nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s přípravkem Xofigo jsou mnohem méně četné a závažné, než by se dalo očekávat z vypočtené absorbované dávky pro červenou kostní dřeň. To může souviset s prostorovou distribucí záření částic alfa v důsledku nerovnoměrné radiační dávky pro červenou kostní dřeň.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Tento léčivý přípravek má být před použitím vizuálně zkontrolován. Přípravek Xofigo je čirý, bezbarvý roztok a nemá být použit v případě změny barvy, výskytu částic nebo poškození obalu.

Přípravek Xofigo je roztok k okamžitému použití a nemá se ředit nebo míchat s žádnými jinými roztoky.

Každá injekční lahvička je určena pouze pro jednorázové použití.

Objem, který má být podán danému pacientovi, má být vypočten podle:
- Tělesné hmotnosti pacienta (kg)
- Množství dávky (55 kBq/kg tělesné hmotnosti)

- Radioaktivní koncentrace radiofarmaka (1100 kBq/ml) k referenčnímu datu. Referenční datum je uvedeno na štítku injekční lahvičky a na olověné nádobě.
- Korekční faktor rozpadu (DK) pro úpravu fyzikálního rozpadu radia-223. Tabulka DK faktorů je uvedena u každé injekční lahvičky jako součást brožury (před příbalovou informací).

Množství radioaktivity v rozpuštěném objemu má být potvrzeno měřením ve správně kalibrovaném měřiči aktivity.

Celkový objem, který má být podán pacientovi, se vypočítá takto:

$$\textbf{objem, který má být podán (ml)} = \frac{\textbf{tělesná hmotnost (kg) x aktivita (55 kBq/kg tělesné hmotnosti)}}{\textbf{DK faktor x 1100 kBq/ml}}$$

Veškeré nepoužité radiofarmakum nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky na likvidaci radioaktivních látek.

Podrobné informace o tomto radiofarmaku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	**Termín splnění**
Držitel rozhodnutí o registraci provede podle schváleného protokolu randomizovanou, otevřenou, multicentrickou studii fáze IV za účelem lépe charakterizovat účinnost a bezpečnost radia-223 ve schválené indikaci, zejména riziko fraktur a riziko tvorby viscerálních a nodálních metastáz, a předloží výsledky této studie. Protokol má předpokládat stratifikovanou randomizaci pacientů na základě celkové hladiny ALP.	Q3 2025
Držitel rozhodnutí o registraci provede podle schváleného protokolu studii biodistribuce fáze I za účelem lépe charakterizovat korelaci mezi rozsahem onemocnění, dávkou a distribucí radia-223 v kostních metastázách ve srovnání s lokalitami zhoršeného stavu kostí (např. osteoporóza) a ve srovnání s normální kostní strukturou a předloží výsledky této studie.	Q1 2026

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OLOVĚNÁ NÁDOBA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xofigo 1100 kBq/ml injekční roztok
radii (223Ra) dichloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml roztoku obsahuje radii (223Ra) dichloridum 1100 kBq (radium-223 dichlorid), což odpovídá radium-223 0,58 ng k referenčnímu datu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (radii (223Ra) dichloridum 6,6 MBq k referenčnímu datu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci, citrát sodný, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
6 ml
1100 kBq/ml ve 12 hodin (SEČ) k referenčnímu datu: [DD/MM/RRRR]
6,6 MBq/injekční lahvičku ve 12 hodin (SEČ) k referenčnímu datu: [DD/MM/RRRR]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávání by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

[Bayer logo]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/873/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINĚČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xofigo 1100 kBq/ml injekční roztok
radii (223Ra) dichloridum
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6 ml
6,6 MBq/injekční lahvičku ve 12 hodin (SEČ) k referenčnímu datu: [DD/MM/RRRR]

6. JINÉ

[Bayer logo]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xofigo 1100 kBq/ml injekční roztok.
radii (223Ra) dichloridum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, který dohlíží na proceduru.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je přípravek Xofigo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude přípravek Xofigo použit
3. Jak se přípravek Xofigo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xofigo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xofigo a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku radii (223Ra) dichloridum (radium-223 dichlorid).

Přípravek Xofigo se používá pro léčbu dospělých s pokročilým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, který se po nejméně dvou jiných způsobech léčby rakoviny s výjimkou léčby k udržení snížené hladiny mužského pohlavního hormonu (hormonální léčba) dále rozvíjí, nebo dospělých, kteří nemohou podstoupit žádnou jinou léčbu rakoviny. Kastračně rezistentní karcinom prostaty je nádor prostaty (žláza, která je součástí pohlavního ústrojí mužů), který neodpovídá na léčbu, která snižuje množství mužských pohlavních hormonů. Přípravek Xofigo se používá pouze, když se onemocnění rozšířilo do kostí, ale není známo, že se rozšířilo do jiných vnitřních orgánů a vyvolává příznaky (např. bolest).

Přípravek Xofigo obsahuje radioaktivní látku radium-223, která napodobuje vápník, který se nachází v kostech. Pokud je radium-223 podáno injekcí pacientovi, dostává se do kostí, kam se rozšířil nádor a vysílá záření krátkého dosahu (alfa částice), které usmrcuje okolní nádorové buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude přípravek Xofigo použit

Přípravek Xofigo nesmí být podáván

- v kombinaci s abirateronem a prednisonem/prednisolonem (které se používají současně k léčbě karcinomu prostaty).

Upozornění a opatření
Předtím, než Vám bude přípravek Xofigo podán, se poraďte se svým lékařem.

- Přípravek Xofigo nesmí být podáván v kombinaci s abirateronem a prednisonem/prednisolonem kvůli možnému zvýšení rizika zlomenin kostí nebo úmrtí. Kromě toho není jisté, jak přípravek Xofigo účinkuje v kombinaci s jinými léky používanými k léčbě metastatického karcinomu prostaty. Jestliže již užíváte některý z těchto léků, informujte svého lékaře.
- Pokud hodláte přípravek Xofigo používat po léčbě abirateronem a prednisonem/prednisolonem, musíte počkat 5 dní, než budete moci léčbu přípravkem Xofigo začít.
- Pokud hodláte po léčbě přípravkem Xofigo používat jiné léky k léčbě rakoviny, musíte počkat nejméně 30 dní, než budete moci tuto léčbu začít.
- Přípravek Xofigo se nedoporučuje, pokud u Vás rakovina kostí nevyvolává žádné příznaky, například bolest.
- Přípravek Xofigo může vést ke snížení počtu krvinek a krevních destiček. **Před zahájením léčby a před každou následnou dávkou provede Váš lékař vyšetření krve.** V závislosti na výsledcích těchto vyšetření Váš lékař rozhodne, zda může být léčba zahájena, zda může pokračovat nebo zda je nutné ji odložit nebo přerušit. Pokud trpíte **sníženou tvorbou krevních buněk v kostní dřeni**, např. pokud jste byli dříve léčeni chemoterapií (jinými léky používanými k ničení nádorových buněk) a/nebo ozařováním, může být u Vás riziko vyšší a Váš lékař Vám bude přípravek Xofigo podávat s opatrností**.**
- Pokud se nádor rozšířil do kostí ve velké míře, může být také pravděpodobnější, že máte snížené množství krvinek a krevních destiček, a tak Vám Váš lékař bude přípravek Xofigo podávat s opatrností.
- Omezené dostupné údaje nenaznačují žádné větší rozdíly ve tvorbě krevních buněk u pacientů, kteří po léčbě přípravkem Xofigo dostávali chemoterapii, ve srovnání s těmi, kteří nebyli léčeni přípravkem Xofigo.
- Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Xofigo u pacientů s **Crohnovou chorobou** (dlouhodobé zánětlivé střevní onemocnění) a s **ulcerózní kolitidou** (dlouhodobý zánět tlustého střeva). Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolicí, může dojít ke zhoršení akutního zánětu střev. Pokud trpíte tímto onemocněním, Váš lékař pečlivě zváží, zda můžete být léčen přípravkem Xofigo.
- Pokud máte neléčený **útlak míchy** nebo pokud se předpokládá, že se u Vás vyvinul útlak míchy (tlak na míšní nervy, což může být způsobeno nádorem či jiným poškozením), bude Váš lékař nejprve léčit toto onemocnění pomocí standardní léčby před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Xofigo.
- Pokud máte **osteoporózu** nebo známé zvýšené riziko zlomenin (např. **zlomenina kosti v nedávné době nebo křehkost kostí**) nebo pokud používáte či jste používal **steroidy** (např. prednison/prednisolon), sdělte to svému lékaři. Mohl byste být vystaven vyššímu riziku zlomenin kostí. Lékař Vám může před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Xofigo předepsat lék předcházející zlomeninám kostí.
- Pokud před, během nebo po léčbě přípravkem Xofigo zaznamenáte jakoukoli **novou nebo neobvyklou bolest** nebo **otok v oblasti kostí**, poraďte se s lékařem.
- Pokud se u Vás objeví **zlomenina kosti**, Váš lékař nejprve stabilizuje zlomenou kost před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Xofigo.
- Pokud užíváte nebo jste užíval **bisfosfonáty** nebo Vám před léčbou přípravkem Xofigo byla podávána chemoterapie, sdělte to svému lékaři. Nelze vyloučit riziko *osteonekrózy čelisti* (odumřelá tkáň v čelistní kosti, která je pozorována především u pacientů, kteří byli léčeni bisfosfonáty) (viz bod 4).
- Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice může zvyšovat riziko rozvoje zhoubného nádoru (především zhoubného nádoru kostí a leukémie) a vrozených abnormalit. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny způsobené přípravkem Xofigo.

Než se lékař rozhodne, zda Vám může být přípravek Xofigo podáván, provede vyšetření stavu Vašich kostí. Lékař bude stav kostí neustále sledovat i během léčby přípravkem Xofigo a po dobu 2 let po jejím zahájení.

Děti a dospívající
Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Xofigo
Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léky.

Přípravek Xofigo nesmí být podáván v kombinaci s abirateronem a prednisonem/prednisolonem kvůli možnému zvýšení rizika zlomenin kostí nebo úmrtí. Kromě toho není jisté, jak přípravek Xofigo účinkuje v kombinaci s jinými systémovými léky používanými k léčbě metastatického karcinomu prostaty. Jestliže již užíváte některý z těchto léků, informujte svého lékaře.

Pokud používáte nebo jste před léčbou přípravkem Xofigo používal bisfosfonáty nebo jiné léky chránící stav kostí nebo steroidy (např. prednison/prednisolon), sdělte to svému lékaři. Mohl byste být vystaven vyššímu riziku zlomenin kostí.

Pokud užíváte vápník, fosfáty a/nebo vitamin D, Váš lékař pečlivě zváží, zda je nutné, abyste před léčbou přípravkem Xofigo přestal dočasně užívat tyto látky.

Nejsou k dispozici žádné údaje o **použití přípravku Xofigo zároveň s chemoterapií** (jiné léky používané k ničení nádorových buněk).

Přípravek Xofigo a chemoterapie používané společně mohou způsobit větší snížení počtu krevních buněk a krevních destiček. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení
Přípravek Xofigo nemá být používán u žen a nesmí být podáván ženám, které jsou nebo mohou být těhotné, nebo u kojících žen.

Antikoncepce u mužů a žen
Pokud jste sexuálně aktivní se ženou, která by mohla otěhotnět, doporučuje se, abyste použil účinnou antikoncepční metodu během a až 6 měsíců po léčbě přípravkem Xofigo.

Plodnost
Existuje možné riziko, že záření z přípravku Xofigo by mohlo ovlivnit Vaši plodnost. Zeptejte se prosím svého lékaře, jaký to může mít pro Vás vliv, zejména pokud plánujete mít v budoucnu děti. Možná se budete chtít poradit o možnosti uchování spermatu před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Je považováno za nepravděpodobné, že přípravek Xofigo ovlivní Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xofigo obsahuje sodík
V závislosti na podaném objemu může tento léčivý přípravek obsahovat až 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Xofigo používá

Pro používání, manipulaci a likvidaci léčivých přípravků jako je Xofigo existují přísné předpisy. Přípravek Xofigo bude používán pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorech. S tímto radiofarmakem budou manipulovat a bude Vám podáván pouze osobami, které jsou proškolené a kvalifikované pro jeho bezpečné používání. Tyto osoby budou věnovat zvláštní pozornost bezpečnému použití tohoto radiofarmaka a budou Vás informovat o své činnosti.
Dávka, kterou dostanete, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Lékař, který dohlíží na proceduru, vypočte množství přípravku Xofigo, které se ve Vašem případě použije.
Doporučená dávka přípravku Xofigo je 55 kBq (becquerel je jednotka radioaktivity) na kilogram tělesné hmotnosti.
Pokud je Vám 65 let nebo více nebo pokud máte sníženou funkci ledvin nebo jater, není nutná žádná úprava dávkování.

Podání přípravku Xofigo a průběh procedury
Přípravek Xofigo se podává pomalou injekcí jehlou do žíly (intravenózně). Zdravotnický pracovník propláchne intravenózní linku nebo kanylu před a po aplikaci injekce roztokem chloridu sodného.

Délka léčby
- Přípravek Xofigo se podává jednou za 4 týdny a celkem Vám bude podáno 6 injekcí.
- Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti léčby přípravkem Xofigo s více než 6 injekcemi.

Po podání přípravku Xofigo
Při manipulaci s materiály, jako je ložní prádlo, které přicházejí do kontaktu s tělesnými tekutinami (např. s močí, stolicí, zvratky apod.), je třeba postupovat s opatrností
Přípravek Xofigo je vylučován převážně stolicí. Lékař Vám řekne, zda jsou nutná zvláštní opatření po podání tohoto léčivého přípravku. Pokud budete mít jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xofigo, než by mělo
Předávkování je nepravděpodobné.
V případě náhodného předávkování lékař zahájí vhodnou podpůrnou léčbu a provede kontrolu počtu krevních buněk a příznaků týkajících se trávicího traktu (např. průjem, nauzea (pocit na zvracení), zvracení).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Xofigo, zeptejte se svého lékaře, který dohlíží na proceduru.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Xofigo jsou
- **snížení počtu krevních destiček** (trombocytopenie),
- **snížení počtu neutrofilů, typu bílých krvinek** (neutropenie, která může vést k zvýšenému riziku infekce).

Kontaktujte okamžitě svého lékaře, jakmile si všimnete následujících příznaků, protože by se mohlo jednat o známky trombocytopenie nebo neutropenie (viz výše):
- jakékoli **neobvyklé modřiny**,
- větší **krvácení** než je obvyklé po poranění,
- **horečka**,
- nebo pokud budete mít pocit, že jste náchylnější k **infekcím**.

Váš lékař provede vyšetření krve před zahájením léčby a před každou injekcí, aby zkontroloval počet krevních buněk a krevních destiček (viz také bod 2).

Nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Xofigo (velmi časté [mohou postihnout více než 1 osobu z 10]) jsou:
- **průjem, nauzea (pocit na zvracení), zvracení a trombocytopenie (snížení počtu krevních destiček), zlomenina kosti**.

Riziko dehydratace: informujte svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků: závratě, zvýšený pocit žízně, méně močíte nebo máte suchou kůži, protože to všechno mohou být příznaky dehydratace. Je důležité předcházet dehydrataci tím, že budete pít větší množství tekutin.

Další možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle toho, jak jsou pravděpodobné:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- snížení počtu bílých krvinek (leukopenie)
- snížení počtu neutrofilů, typu bílých krvinek (neutropenie, která může vést ke zvýšenému riziku infekce)
- snížení počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- reakce v místě aplikace injekce (např. zarudnutí kůže [erytém], bolest a otok)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)
- snížení počtu lymfocytů, typu bílých krvinek (lymfopenie)
- oslabení kostí (osteoporóza)

Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice může zvyšovat riziko rozvoje zhoubného nádoru (především zhoubného nádoru kostí a leukémie) a vrozených abnormalit. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny způsobené přípravkem Xofigo.

Pokud máte příznaky bolesti, otoku nebo znecitlivění čelisti, "pocit těžké čelisti" nebo uvolňování zubu, prosím, kontaktujte svého lékaře. U pacientů léčených přípravkem Xofigo se vyskytly případy *osteonekrózy čelisti* (odumírání tkáně v čelistních kostech, které je převážně pozorováno u pacientů, kteří byli léčeni bisfosfonáty). Všechny tyto případy byly pozorovány pouze u pacientů, kteří užívali bisfosfonáty před nebo současně s léčbou přípravkem Xofigo a chemoterapií, která předcházela léčbě přípravkem Xofigo.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xofigo uchovávat

Tento léčivý přípravek nebudete muset uchovávat. Za uchovávání tohoto léčivého přípravku ve vhodných prostorách je zodpovědný odborník. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Následující informace jsou určeny pouze pro odborníka:
Přípravek Xofigo nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na injekční lahvičce a olověné nádobě.
Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Přípravek Xofigo nesmí být použit, jestliže je zaznamenána změna barvy, výskyt částic nebo poškození obalu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xofigo obsahuje

Léčivou látkou je: radium-223 dichloridum (radium-223 dichlorid).

Jeden ml roztoku obsahuje radium-223 dichloridum 1100 kBq (radium-223 dichlorid), což odpovídá radium-223 0,58 ng k referenčnímu datu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (radium-223 dichloridum 6600 kBq k referenčnímu datu).

Dalšími složkami jsou: voda pro injekci, natrium-citrát, chlorid sodný a zředěná kyselina chlorovodíková (viz konec bodu 2 pro další informace o sodíku).

Jak přípravek Xofigo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xofigo je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodáván v bezbarvé skleněné injekční lahvičce s šedým pryžovým uzávěrem a hliníkovým pertlem. Injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku. Je uložena v olověné nádobě.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел. +359-(0)2-424 72 80
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 1 216 3300
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: +31-23-799 1000
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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:
Kompletní Souhrn údajů o přípravku Xofigo je dodáván jako oddělitelná součást na konci tištěného letáku v balení s přípravkem s cílem poskytnout odborným zdravotnickým pracovníkům další odborné a praktické informace o podávání a použití tohoto radiofarmaka.