

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOFIGO® 1100 kBq/ml IV enjeksiyon için çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

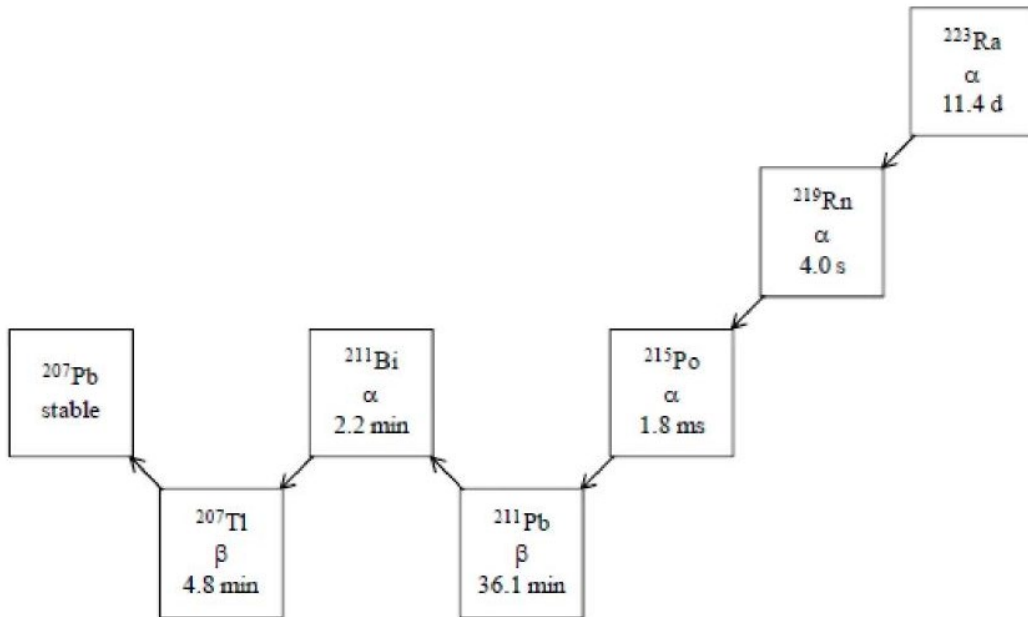
Çözeltinin her mL'si referans tarihinde, 0,58 ng radyum-223'e karşılık gelen 1100 kBq (0,0297 mCi) radyum Ra 223 diklorür (radyum-223 diklorür) içerir. Radyum, çözeltide serbest iyon halinde bulunur.

Her flakon 6 mL çözelti (referans tarihinde 6,6 MBq (0,178 mCi) radyum-223 diklorür) içerir.

Radyum-223, 11,4 günlük yarı ömre sahip bir alfa partikül yayıcıdır. Radyum-223'ün spesifik aktivitesi 1.9 MBq (0,0514 mCi)/ng'dir.

Radyum-223'ün kurşun 207'ye altı aşamalı parçalanması, kısa ömürlü yavru nüklidleri aracılığıyla olur ve farklı enerji ve emisyon özelliklerine sahip alfa, beta ve gamma emisyonları buna eşlik eder. Radyum-223 ve yavru nüklidlerinden alfa partiküller olarak yayılan enerji fraksiyonu %95,3'tür (enerji aralığı: 5 - 7,5 MeV). Beta partiküller olarak yayılan fraksiyon %3,6 (ortalama enerjiler: 0,445 MeV ve 0,492 MeV) ve gamma radyasyon olarak yayılan fraksiyon %1,1'dir (enerji aralığı: 0,01 - 1,27 MeV).

Şekil 1: Fiziksel yarılanma ömrü ve bozunma moduyla birlikte radyum 223 bozunma zinciri



Yardımcı maddeler:

Her mL'si 0,194 mmol (4,5 mg'a eşdeğer) sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, pH değeri 6 ila 8 arasında olan steril enjeksiyonluk izotonik çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER**4.1. Terapötik endikasyonlar**

Monoterapi olarak veya lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu ile kombinasyon halinde uygulanan XOFIGO, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tanılı, semptomatik 6 ve üzeri kemik metastazları bulunan ve bilinen visseral metastazı bulunmayan, önceden mKDPK için alınan en az iki basamak sistemik tedaviden sonra (LHRH analogları hariç) progresyon görülen veya mevcut herhangi bir sistemik mKDPK tedavisi için uygun olmayan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

XOFIGO, yalnızca radyofarmasötik kullanımı konusunda yetkili olan kişiler tarafından, özel klinik ortamlarda (bkz. Bölüm 6.6) ve hastanın uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesinin ardından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XOFIGO'nun doz rejimi, kg vücut ağırlığı başına 55 kBq (0,00149 mCi) olup, 4 haftalık aralıklarla 6 enjeksiyon şeklinde uygulanır.

XOFIGO ile 6'dan fazla enjeksiyonun güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Uygulanacak hacmin hesaplanması ile ilgili ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 12.

Uygulama şekli:

XOFIGO, yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır (yaklaşık 1 dakika süreyle).

XOFIGO enjeksiyonundan önce ve sonra intravenöz yol veya kanül, enjeksiyon için izotonik sodyum klorür 9 mg / mL (% 0,9) çözeltisi ile yıkanmalıdır.

Bu ürünün kullanımı ile ilgili ek talimatlar için bkz. Bölüm 12.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Faz III klinik çalışmada hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (CLCR): 50 ila 80 ml/dak) olan hastalar ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği (CLCR: 30 ila 50 ml/dak) olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Şiddetli böbrek yetmezliği (CLCR < 30 ml/dk) ya da son evre böbrek hastalığı olan hastalarda bilgi mevcut değildir.

Bununla birlikte, idrar ile atılım minimum olduğundan ve başlıca eliminasyon yolu feçes olduğundan dolayı, böbrek yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

XOFIGO'nun güvenliliği ve etkililiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Radyum-223 karaciğer tarafından metabolize olmadığından ya da safra ile atılmadığından dolayı, karaciğer yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

XOFIGO'nun, pediyatrik popülasyonda prostat kanseri endikasyonu ile ilgili kullanımı mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı (≥ 65 yaş) ve daha genç (< 65 yaş) hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

XOFIGO ile abirateron asetat ve prednizon/prednizolon kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE HAZIRLANMALIDIR VE BU ALANDA UZMANLAŞMIŞ PERSONEL TARAFINDAN UYGULANMALIDIR.

Abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile veya LHRH analogları dışındaki sistemik kanser tedavileri ile kombinasyon:

Asemptomatik veya hafif semptomatik kastrasyona dirençli prostat kanseri ve kemik metastazları ile progresif hastalık bulunan, kemoterapi almamış hastaların yer aldığı bir klinik çalışmanın bir ara dönem analizi, abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile kombinasyon halinde XOFIGO tedavisi alan hastalarda abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile kombinasyon halinde plasebo uygulanan hastalara kıyasla kırık riskinin daha yüksek olduğunu ve mortalite artış yönünde bir eğilim olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, XOFIGO ile abirateron asetat ve prednizon/prednizolon kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

LHRH analogları dışında kanser tedavileriyle kombinasyon halinde XOFIGO'nun güvenlik ve etkililiği henüz ortaya konmamıştır; mortalite ve kırık riskinde artış olması ihtimali vardır. Bu nedenle, radyum-223'ün LHRH analogları dışındaki diğer sistemik kanser tedavileriyle kombinasyonu önerilmez.

Prednizon/prednizolon ile kombinasyon halinde abirateron asetat tedavisinden sonra XOFIGO'nun veya tam tersi sıralamayla tedavinin uygulanabileceği güvenli döneme veriler sınırlıdır. XOFIGO ve abirateronun eliminasyon yarılanma ömrü doğrultusunda, XOFIGO'nun abirateron asetat ve prednizon/prednizolon kombinasyonunun son uygulamasından en az 5 gün sonra başlatılması önerilmektedir. Sonraki sistemik kanser tedavisi, son XOFIGO uygulamasından sonraki en az 30 günlük süre içinde başlatılmamalıdır.

Asemptomatik veya hafif semptomatik kemik metastazları bulunan hastaların tedavisi:

Asemptomatik veya hafif semptomatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında XOFIGO'nun abirateron asetat ve prednizon/prednizolon tedavisine eklendiği bir klinik çalışmada, ölüm ve kırık riskinde artış olduğu gözlenmiştir.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri ve yalnızca asemptomatik kemik metastazları bulunan yetişkinlerde XOFIGO tedavisinin yararı belirlenmemiştir. Bu nedenle, kastrasyona dirençli prostat kanseri ve yalnızca asemptomatik kemik metastazları bulunan yetişkinlerin tedavisinde XOFIGO kullanımı önerilmemektedir. Hafif semptomatik kemik metastazları ve kastrasyona dirençli prostat kanseri bulunan yetişkinlerde, tedavi yararı için yüksek osteoblastik aktivite gerekebileceği göz önüne alınarak, tedavinin yararının risklere ağır basıp basmadığı dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Düşük düzeyde osteoblastik kemik metastazları bulunan hastalar:

Klinik çalışmalarda, kemik metastazı sayısı 6'dan az olan hastalarda kırık riskinin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı sağkalım yararı elde edilmediği görülmüştür. Önceden belirlenmiş bir alt grup analizi de total ALP <220 U/L olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı

derecede artmadığını göstermiştir. Bu nedenle, düşük düzeyde osteoblastik kemik metastazları bulunan hastalarda radyum-223 kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kemik iliğinin baskılanması:

XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda kemik iliğinin baskılanması, özellikle trombositopeni, nötropeni, lökopeni ve pansitopeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle, tedavi başlangıcında ve her XOFIGO dozundan önce hastalarda hematolojik değerlendirme yapılmalıdır. İlk XOFIGO uygulaması öncesinde mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$ ve hemoglobin düzeyi ≥ 10 g/dL olmalıdır. Sonraki uygulamalardan önce ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olmalıdır. Standart bakım alınmasına rağmen son XOFIGO uygulamasından sonraki 6 haftada bu değerlerde düzelme olmaması durumunda, XOFIGO ile tedaviye ancak dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra devam edilmelidir.

Riskli kemik iliği rezervi olan hastalar örn. sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinin (EBRT) ardından veya kemiğin gelişmiş difüz infiltrasyonu olan prostat kanseri hastaları (EOD4; “superscan”) dikkatlice tedavi edilmelidir. Nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik advers reaksiyonların bu hastalardaki görülme sıklığında Faz III çalışması sırasında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

XOFIGO tedavisinden sonra yapılan sitotoksik kemoterapinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Mevcut sınırlı veriler, XOFIGO sonrasında kemoterapi alan hastaların plasebo sonrası kemoterapi alan hastalara kıyasla benzer hematolojik profilde olduğunu göstermektedir (ayrıca bakınız bölüm 5.1).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit:

XOFIGO’nun güvenliliği ve etkililiği, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda araştırılmamıştır. XOFIGO’nun dışkı ile atılımı nedeniyle radyasyon, akut enflamatuvar bağırsak hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. XOFIGO, akut enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda sadece dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesinin ardından uygulanmalıdır.

Spinal kord basısı:

Tedavi edilmemiş öngörülen ya da yerleşik spinal kord basısı olan hastalarda, XOFIGO tedavisine başlanmadan ya da tedaviye kaldığı yerden devam edilmeden önce klinik olarak endike olma durumuna göre standart bakım ile tedavi tamamlanmalıdır.

Kemik kırıkları:

XOFIGO kemik kırıkları riskini artırmaktadır. Klinik bir çalışmada, XOFIGO’nun abirateron asetat ve prednizon/prednizolon tedavisine eklenmesi, XOFIGO kolundaki kırık insidansının yaklaşık üç kat artmasıyla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Özellikle osteoporozla ilgili tıbbi öyküsü bulunan hastalarda ve 6’dan az sayıda kemik metastazı bulunanlarda kırık riskinin arttığı kaydedilmiştir. XOFIGO’nun dejeneratif kemik hastalığı (osteoporoz) bölgeleri veya yakın zamanda (mikro)kırık gelişmiş bölgeler gibi kemik döngüsünün yüksek olduğu bölgelerde biriktiği düşünülmektedir. Eşzamanlı steroid kullanımı gibi diğer faktörler kırık riskinin daha da artmasına yol açabilir.

Radyum-223 tedavisine başlanmadan önce, hastaların kemik durumu (örn. sintigrafi, kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile) ve başlangıçtaki kırık riski (örn. osteoporoz, 6'dan az sayıda kemik metastazı, kırık riskini arttıran ilaçlar, düşük vücut kütle indeksi) dikkatle değerlendirilmeli ve en az 24 ay süresince yakından izlenmelidir. XOFIGO ile tedaviye başlamadan ya da tedaviye devam etmeden önce, bifosfonat veya denosumab kullanımı gibi önleyici önlemler düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Başlangıçtaki kırık riski yüksek olan hastalarda tedavinin yararının risklerine ağır basıp basmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. Kemik kırıkları olan hastalarda, XOFIGO tedavisine başlanmadan ya da tedaviye kaldığı yerden devam edilmeden önce kırıkların ortopedik stabilizasyonu gerçekleştirilmelidir.

Çene osteonekrozu:

XOFIGO ile birlikte bisfosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda, çenede osteonekroz (ÇO) gelişimi riski göz ardı edilememektedir. Faz III çalışmasında plasebo kolundaki % 0,33 hasta (1/301) ile karşılaştırıldığında, XOFIGO kolunda % 0,67 hastada (4/600) ÇO vakası raporlanmıştır. Bununla birlikte, tüm ÇO hastaları ön veya eşlik eden bisfosfonatlar (örn. zoledronik asit) ve ön kemoterapiye (örn. dosetaksel) maruz bırakılmıştır.

Sekonder malign neoplazmlar:

XOFIGO, hastanın genel uzun vadeli kümülatif radyasyona maruziyetine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, uzun süreli kümülatif radyasyona maruz kalma, kanser ve kalıtsal kusurların riski ile ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle, osteosarkom, miyelodisplastik sendrom ve lösemi riski artabilmektedir. Üç yıla kadar klinik takip çalışmalarında, XOFIGO'ya bağlı hiçbir kanser vakası bildirilmemiştir.

Erkeklerde doğum kontrolü:

Radyasyonun spermatogenez üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle, erkeklere XOFIGO tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Gastrointestinal toksisite:

XOFIGO diyare, bulantı ve kusma insidansını artırır (bkz. Bölüm 4.8) ve bunun sonucunda dehidrasyon meydana gelebilir. Hastaların oral alım ve sıvı durumu dikkatle takip edilmelidir. Hastalara ciddi veya inatçı diyare, bulantı, kusma yaşıyorlarsa, tıbbi destek istemeleri tavsiye edilmelidir. Dehidrasyon veya hipovolemi belirti ve semptomları gösteren hastalar derhal tedavi edilmelidir.

Sodyum:

Uygulanan hacme bağlı olarak, bu tıbbi ürün her dozda 54 mg'a (2.35 mmol'e) kadar sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

XOFIGO ile eşzamanlı kemoterapi, kemik iliğinin baskılanması üzerinde aditif etkilere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). XOFIGO ile eşzamanlı kemoterapinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Kalsiyum ve fosfat ile etkileşimleri göz ardı edilemediği için, XOFIGO tedavisine başlamadan birkaç gün önce bu maddeleri ve/veya vitamin D takviyesine ara verme düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XOFIGO ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Erkeklerde kontrasepsiyon

Spermatogenez üzerinde radyasyon ile ilişkili potansiyel etkiler nedeniyle, XOFIGO ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay süreyle erkeklere etkili kontraseptif yöntemler kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

XOFIGO, kadınlarda kullanım için endike değildir. XOFIGO, gebe olan veya gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda **KULLANILMAMALIDIR**.

Laktasyon dönemi

XOFIGO, kadınlarda kullanım için endike değildir. XOFIGO, emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

XOFIGO'nun fertilite üzerindeki etkisi ile ilgili insan verisi yoktur.

Hayvan çalışmalarına göre, XOFIGO'dan kaynaklanan radyasyonun potansiyel olarak fertilitiyi olumsuz etkileme riski vardır (bkz. bölüm 5.3). Erkek hastalara tedavi öncesinde sperm korunması üzerine tavsiyede bulunulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XOFIGO araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde etki göstermez veya ihmal edilebilir etki gösterir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

XOFIGO'nun genel güvenlik profili, faz III çalışmasında XOFIGO ile tedavi edilen 600 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

XOFIGO kullanan hastalarda en sık ($\geq \%10$) gözlenen advers ilaç reaksiyonları; diyare, bulantı, kusma, trombositopeni ve kemik kırığıdır.

En ciddi advers ilaç reaksiyonları trombositopeni ve nötropenidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Advers reaksiyonların listesi

XOFIGO ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları aşağıda yer almaktadır. Bu advers ilaç reaksiyonları Sistem Organ Sınıfına (MedDRA versiyon 14.1) göre sınıflandırılmıştır. Belirli bir reaksiyonu, eş anlamlı terimleri ve ilişkili durumları tanımlamak için en uygun MedDRA terimi kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları, sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni

Yaygın: Nötropeni, pansitopeni, lökopeni

Yaygın olmayan: Lenfopeni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kemik kırığı

Yaygın olmayan: Osteoporoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Kemik kırıkları

XOFIGO kemik kırıkları riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda, bifosfonatların veya denosumabın eşzamanlı kullanımı radyum-223 monoterapisiyle tedavi alan hastalarda kırık insidansını azaltmıştır. Kırıklar, ilk radyum-223 dozundan sonra 24 aya kadar olan süreçte ortaya çıkmıştır.

Trombositopeni ve Nötropeni

Trombositopeni (tüm evreleri), XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %11,5'inde ve plasebo uygulanan hastaların %5,6'sında görülmüştür. Evre 3 ve 4 trombositopeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %6,3'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %2'sinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Genel olarak, evre 3 ve 4 trombositopeni sıklığı, önceden dosetaksel kullanmış hastalar (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %8,9'a karşın plasebo alan hastalarda %2,9) ile karşılaştırıldığında, önceden dosetaksel kullanmamış hastalarda daha düşüktür (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %2,8'e karşın plasebo alan hastalarda %0,8). EOD4 ("SuperScan") hastalarında trombositopeni (tüm dereceleri) XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %19,6'sında ve plasebo alan hastaların %6,7'sinde bildirilmiştir. Derece 3 ve 4 trombositopeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %5,9'unda ve plasebo alan hastaların %6,7'sinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Nötropeni (tüm evreler), XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %5'inde ve plasebo uygulanan hastaların %1'inde bildirilmiştir. Evre 3 ve 4 nötropeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %2,2'sinde, plasebo uygulanan hastaların %0,7'sinde gözlenmiştir. Genel olarak, evre 3 ve 4 nötropeni sıklığı, önceden dosetaksel kullanmış hastalar (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %3,2'ye karşın plasebo alan hastalarda %0,6) ile karşılaştırıldığında, önceden dosetaksel kullanmamış hastalarda daha düşüktür (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %0,8'e karşın plasebo alan hastalarda %0,8).

Bir faz I çalışmasında, XOFIGO'nun tek dozunun intravenöz uygulamasından 2 ila 3 hafta sonra nötrofil ve trombosit sayısı en alt seviyelerde görülmüştür.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde ve plasebo uygulanan hastaların %0'ında eritem, ağrı ve şişlik gibi evre 1 ve 2 enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

İkincil malign neoplazmalar

XOFIGO, hastaların toplam uzun vadeli kümülatif radyasyon maruziyetine katkı yapmaktadır. Uzun vadeli kümülatif radyasyon maruziyeti, kanser riskinde artış ve kalıtsal defektler ile ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle, osteosarkom, miyelodisplastik sendrom ve lösemi riski artabilir. Üç yıla kadar takip süreli klinik çalışmalarda XOFIGO kaynaklı kanser vakası bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında dikkatsizlik sonucu yaşanan XOFIGO doz aşımı bildirimi olmamıştır.

Spesifik bir antidotu yoktur. Dikkatsizlik sonucu yaşanan XOFIGO doz aşımı durumunda, potansiyel hematolojik ve gastrointestinal toksisite gözlemi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

Bir faz I klinik çalışmasında 276 kBq (0,00746 mCi)/vücut ağırlığına kadar olan XOFIGO tek dozları değerlendirilmiş ve doz sınırlayıcı herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Terapötik radyofarmasötikler, diğer terapötik radyofarmasötikler, çeşitli terapötik radyofarmasötikler

ATC kodu: V10XX03

Etki mekanizması:

XOFIGO, terapötik alfa partikül yayıcı bir farmasötik üründür.

XOFIGO’nun aktif kısmı, kalsiyumu taklit eden ve kemik minerali hidroksiapatit ile kompleksler oluşturarak başta kemik metastaz alanları olmak üzere kemiği seçici olarak hedefleyen izotop radyum-223’tür (radyum-223 diklorür olarak). Alfa yayıcılarının yüksek doğrusal enerji transferi (80 keV/mikrometre) potent hücrelerde yüksek frekanslı çift sarmallı DNA kırılmalarına yol açarak güçlü sitotoksik etkiye neden olur. Osteoblast ve osteoklastları içeren tümör mikroortam üzerine ilave etkiler de *in vivo* etkinliğe katkıda bulunmaktadır. Radyum-223 kaynaklı alfa partikül aralığı, 100 mikrometreden az olup (10 hücre çapından küçük) bu, çevredeki normal dokuya hasarı en aza indirmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Randomize bir faz II çalışmada incelenen kemik döngüsünün beş serum biyobelirteci için de, plasebo ile karşılaştırıldığında XOFIGO lehine anlamlı bir fark görülmüştür (kemik oluşumu belirteçleri: kemik alkalın fosfataz [ALP], total ALP ve prokolajen I N propeptit [PINP], kemik rezorpsiyon belirteçleri: tip I kolajenin C-terminal çapraz bağlı telopeptidi [S-CTX-I] ve tip I kolajen çapraz bağlı C-telopeptid [ICTP]).

Kardiyak elektrofizyoloji / QT uzaması:

Faz III çalışmada (ALSYMPCA) 29 hastadan oluşan bir alt grupta Xofigo’nun intravenöz enjeksiyonundan sonra plaseboya kıyasla anlamlı QTc anlamlı uzama gözlemlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

XOFIGO’nun klinik güvenliliği ve etkililiği, kemik metastazları olan kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarla yürütülen çift kör, randomize, çoklu doz uygulanan bir faz III, çok merkezli çalışmada (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) değerlendirilmiştir. Viseral metastazları bulunan ve malign lenfadenopatisi 3 cm’i aşan hastalar dahil edilmemiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur. İkincil sonlanım noktaları semptomatik iskelet ilişkili olaya (SSE) kadar geçen süreyi, total alkalın fosfataza (ALP) ilerlemesine kadar geçen süreyi, prostat spesifik antijen (PSA) progresyonuna kadar geçen süreyi, toplam ALP yanıtını ve toplam ALP'nin normalleşmesini içermektedir.

Önceden planlanmış ara analizin (doğrulamalı analiz) veri kesme tarihinde toplam 809 hasta 6 döngü boyunca dört haftada bir intravenöz yoldan XOFIGO 55 kBq (0.00149 mCi)/kg (N=541) ile en iyi standart bakım ya da eşdeğer plasebo ile en iyi standart bakım (N=268) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. En iyi standart bakım örneğin şunları içermiştir: lokal harici ışın radyoterapisi (EBRT), bifosfonatlar, kortikosteroidler, antiandrojenler, östrojenler, estramustin veya ketokonazol.

Çapraz geçiş uygulanmadan önce (yani plasebo grubundaki hastalara XOFIGO tedavisi alma seçeneği sunulmadan önce) 921 randomize hasta üzerinde güncellenmiş bir tanımlayıcı güvenlik ve genel sağkalım analizi yapılmıştır.

Demografik ve başlangıç hastalık özellikleri (ara analiz popülasyonu) XOFIGO ve plasebo grupları arasında benzer olup, XOFIGO için aşağıda belirtilmektedir:

- Hastaların ortalama yaşı 70'tir (aralık: 49 ila 90 yaş).
- Çalışmaya alınan hastaların %87'sinin ECOG performans durumu 0-1'dir.
- %41'i bifosfonat almıştır.
- Hastaların %42'si, dosetaksel kullanımı için uygun olmadıkları kabul edildiğinden ya da dosetaksel tedavisi almayı reddettiklerinden dolayı, daha önceden dosetaksel tedavisi almamıştır.
- Hastaların %46'sında ağrı yoktur ya da WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ölçeğine göre ağrı skoru 1'dir (asemptomatik veya minimal semptomatik), %54'ünde ise WHO ölçeğine göre ağrı skoru 2-3'tür.
- Hastaların %16'sında 6'dan az kemik metastazı, %44'ünde 6 ila 20 kemik metastazı, %40'ında 20'den fazla kemik metastazı ya da superscan mevcuttur.

Tedavi dönemi boyunca hastaların %83'ü luteinleştirici hormon salgılama hormonu (LHRH) agonistlerini ve %21'i anti-androjenleri eşzamanlı almıştır.

Hem ara analizin hem de güncellenen analizin sonuçları genel sağkalımın XOFIGO ile en iyi standart bakım uygulanan hastalarda, plasebo ile en iyi standart bakım uygulanan hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğunu ortaya koymuştur (bkz. Tablo 1, Şekil 2). Plasebo grubunda (23/268, %8,6 plasebo kolu ile karşılaştırıldığında XOFIGO grubunda 26/541, %4,8) prostat kanseri ile ilişkili olmayan yüksek oranda ölümler gözlenmiştir.

Tablo 1: Faz III ALSYMPCA Çalışmasından Sağkalım Sonuçları

Etkililik Parametresi	XOFIGO	Plasebo
Ara analiz	N=541	N=268
Ölüm sayısı (%)	191 (%35,3)	123 (%45,9)
Medyan genel Sağkalım (ay) (%95 GA)	14 (12,1-15,8)	11.2 (9-13,2)
p-değeri ^a (2-yönlü)	0,00185	
Tehlike Oranı ^b (%95 GA)	0,695 (0,552-0,875)	
Güncellenmiş analiz	N=614	N=307

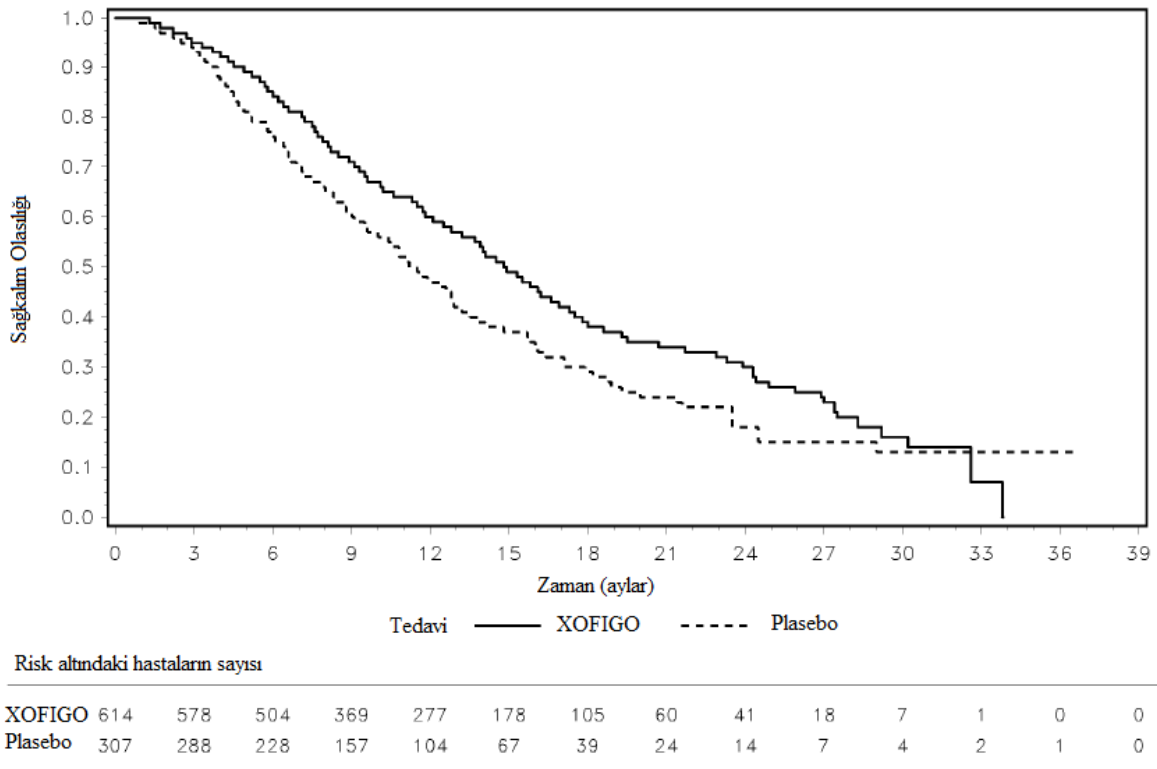
Ölüm sayısı (%)	333 (%54,2)	195 (%63,5)
Medyan genel Sağkalım (ay) (%95 GA)	14,9 (13,9-16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Tehlike Oranı ^b (%95 GA)	0,695 (0,581-0,832)	

GA=Güven aralığı

^a Faz III çalışması (ALSYMPCA) ara analizden sonra etkililik nedeniyle durdurulmuştur. Güncellenmiş analiz sadece tanımlama amacıyla sunulduğundan, bir p-değeri verilmemektedir.

^b Tehlike oranı (Plaseboya karşı XOFIGO) < 1 XOFIGO lehinedir.

Şekil 2: Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (Güncellenmiş analiz)



Ara analizin ve güncellenmiş analizin sonuçları plasebo kolu ile karşılaştırıldığında XOFIGO kolu için tüm ana ikincil sonlanım noktalarında anlamlı düzelme olduğunu da göstermiştir (bkz. Tablo 2). 12. haftadaki ALP normalizasyonu ve ALP yanıtlarına kıyasla ALP progresyonundaki olay verisine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı avantaj ile desteklenmiştir.

Tablo 2: Faz III ALSYMPCA Çalışmasının İkincil Sonlanım Noktaları (Ara analiz):

			İnsidans [hasta sayısı (%)]		Olaya kadar geçen zaman analizi (%95 GA) [medyan ay sayısı] Tehlike oranı p-değeri			
			XOFIGO N=541	Plasebo N=268	XOFIGO N=541	Plasebo N=268	XOFIGO lehine <1	
Semptomatik İskelete Bağlı Olay (SSE)	SSE kompozit sonlanım noktaları ^a		132 (%24,4)	82 (%30,6)	13,5 (12,9-NE)	8,4 (7,2-NE) ^b	0,610 (0,461-0,807)	0,00046 (12,2-19.6)
	SSE bileşenleri	Ağrı giderme için EBRT	122 (%22,6)	72 (%26,9)	17 (12,9-NE)	10,8 (7,9-NE)	0,649 (0,483-0,871)	0,00375
		Spinal kord basısı	17 (%3,1)	16 (%6)	NE	NE	0,443 (0,223-0,877)	0,01647
		Cerrahi müdahale	9 (%1,7)	5 (%1,9)	NE	NE	0,801 (0,267-2,398)	0,69041
		Kemik kırıkları	20 (%3,7)	18 (%6,7)	NE	NE	0,450 (0,236-0,856)	0,01255
	Total ALP progresyonu ^c		79 (%14,6)	116 (%43,3)	NE (3,5-4,1)	3.7 (3,5-4,1)	0,162 (0,120-0,220)	<0,00001
PSA progresyonu ^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= Alkalın fosfataz, GA= Güven aralığı, NE= Hesaplanamaz, PSA= Prostat Spesifik Antijen, SSE= Semptomatik İskelete Bağlı Olay

^a Aşağıdakilerden herhangi birinin ortaya çıkması olarak tanımlanır: ağrıyı gidermek için harici ışın radyoterapisi veya patolojik kırık veya spinal kord basısı veya tümör ile ilişkili ortopedik cerrahi müdahale.

^b Hesaplanamaz; medyandan sonraki olayların yeterli olmaması nedeniyle

^c Başlangıça/en düşük değere kıyasla $\geq$ %25 artış olarak tanımlanır.

^d Başlangıça/en düşük değere kıyasla $\geq$ %25 artış ve mutlak değere göre $\geq$ 2 ng/mL artış olarak tanımlanır.

Alt grup sağkalım analizi:

Alt grup sağkalım analizi halihazırda bifosfonat kullanımı ve önceden dosetaksel kullanımından bağımsız olarak XOFIGO tedavisi için tutarlı bir sağkalım faydası göstermiştir.

Faz III ALSYMPCA çalışmasında kemik metastazlarının sayısı 6'dan az olan hastaların (radyum-223 ve plasebo için HR 0,901; %95 GA [0,553-1,466], p=0,674) veya başlangıçtaki total alkalin fosfataz (ALP) değeri <220 U/L (HR 0,823 %95 GA [0,633 -1,068], p=0,142) olan hastaların oluşturduğu alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı genel sağkalım yararı gösterilememiştir. Bu nedenle, kemik metastazlarından kaynaklanan osteoblastik aktivitenin düşük düzeyde olduğu hastalarda etkililik azalıyor olabilir.

Yaşam kalitesi:

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (HRQOL) faz III ALSYMPCA çalışmasında spesifik anketler kullanılarak değerlendirilmiştir: EQ-5D (jenerik ölçek) ve FACT-P (prostat kanserine özgü ölçek). Her iki grupta yaşam kalitesinde düşüş gözlenmiştir. İdame tedavisi süresince EQ-5D yarar indeks skoru (-0,040'a karşın -0,109; p=0,001), EQ-5D kişilerin bildirdiği Görsel Analog sağlık durumu skorları (VAS) (-2,661'e karşın -5,860; p=0,018) ve FACT P total skoru (-3,880'e karşın -7,651; p=0,006) ile ölçüldüğünde plaseboya kıyasla, XOFIGO için yaşam kalitesinde düşüş daha yavaştır ancak yayınlanmış olan minimal önemli farklılıklara ulaşılmamıştır. Tedavi periyodundan sonra HRQOL'deki düşüşteki gecikmenin uzadığına dair sınırlı kanıt bulunmaktadır.

Ağrı giderme:

Faz III ALSYMPCA çalışmasının ağrı giderme amaçlı EBRT'ye kadar geçen zaman ile ilişkili sonuçları ve XOFIGO grubunda daha az hastanın advers olay olarak kemik ağrısı bildirmiş olması kemik ağrısı üzerinde pozitif bir etkiye işaret etmektedir.

Sonraki sitotoksik ilaç kullanımı:

2:1 randomize ALSYMPCA çalışması süresince, XOFIGO grubunda 93 (%15,5) hasta ve plasebo grubunda 54 (%17,9) hasta son tedaviden sonra çeşitli zamanlarda sitotoksik kemoterapi almıştır. İki grup arasında hematolojik laboratuvar değerlerinde belirgin herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Abirateron ve prednizon/prednizolon ile kombinasyon

XOFIGO'nun abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile eşzamanlı olarak başlatılmasının klinik etkililik ve güvenliliği, asemptomatik veya hafif semptomatik kastrasyona dirençli prostat kanseri ve kemik metastazları bulunan, kemoterapi almamış 806 hastanın yer aldığı bir randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli faz III çalışmasında (ERA-223 çalışması) değerlendirilmiştir. Bağımsız Veri İzleme Komitesinin önerisi üzerine çalışmanın körlemesi erken dönemde sonlandırılmıştır. Yapılan bir ara dönem analizinde, abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile kombinasyon halinde XOFIGO uygulanan hastalarda, abirateron asetat ve prednizon/prednizolon ile kombinasyon halinde plasebo uygulanan hastalara kıyasla kırık insidansında artış (%28,6 ve %11,4) ve medyan genel sağkalımda azalma eğilimi (30,7 ay ve 33,3 ay, HR 1,195, %95 GA [0,950 - 1,505], p=0,13) gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik, biyolojik dağılım ve dozimetre verileri üç tane faz I çalışmasından elde edilmiştir. Farmakokinetik veriler 25 hastadan 51 ila 276 kBq (0,00138 ila 0,00746 mCi)/kg aralığında değişen dozlarda elde edilmiştir. Farmakokinetik, biyolojik dağılım ve dozimetre verileri 6 haftalık aralıklarla iki kez verilen 110 kBq (0,00297 mCi)/kg dozunda 6 hastada ve 10 hastada 55 (0,00149 mCi), 110 (0,00297 mCi) veya 221 kBq (0,00597 mCi)/kg dozunda elde edilmiştir.

Emilim:

XOFIGO intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır ve dolayısıyla biyoyararlanımı %100'dür.

Dağılım:

İntravenöz enjeksiyondan sonra radyum-223 kandan hızla temizlenir ve başlıca kemiğe ve kemik metastazlarına karışır ya da bağırsağa atılır.

Enjeksiyondan on beş dakika sonra enjekte edilen aktivitenin yaklaşık %20'si kanda kalır. Dördüncü saatte enjekte edilen aktivitenin yaklaşık %4'ü kanda kalırken, enjeksiyondan 24 saat sonra bu miktar %1'den daha aza düşer. Dağılım hacmi kan hacminden daha yüksek olarak periferik kompartmanlara dağılıma işaret etmektedir.

Enjeksiyondan 10 dakika sonra kemikte ve bağırsakta aktivite gözlenmiştir. Enjeksiyondan 4 saat sonra bağırsakta ve kemikte bulunan radyoaktif dozun ortalama yüzdesi, sırasıyla yaklaşık %49 ve %61 olmuştur.

Kalp, karaciğer, böbrekler, mesane ve dalak gibi diğer organlarda enjeksiyondan 4 saat sonra anlamlı alım görülmemiştir.

Biyotransformasyon:

Radyum-223 bozunan bir izotopdur ve metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon:

Dışkı ile atılım vücuttan başlıca eliminasyon yoludur. Yaklaşık %5'i idrarla atılır ve hepatobilier atılım yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Enjeksiyondan 7 gün sonraki tam vücut ölçümleri (bozunma için düzeltildikten sonra) uygulanan aktivitenin medyan olarak %76'sının vücuttan atıldığını göstermektedir. Radyum-223 diklorürün gastrointestinal sistemden eliminasyon oranı, günde bir kez ile haftada bir kez bağırsak boşaltım normal aralığı ile popülasyon dahilinde bağırsak geçişindeki yüksek değişkenlikten etkilenmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Radyum-223 diklorürün farmakokinetiği incelenen doz aralığında (51 ila 276 kBq (0,00138 ila 0,00746 mCi)/kg doğrusal olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

XOFIGO'nun çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, idrar ile atılım minimum olduğundan ve başlıca eliminasyon yolu feçes olduğundan dolayı, böbrek yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, radyum-223 metabolize olmayan bir izotop olduğundan dolayı, karaciğer yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sistemik toksisite

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen tek doz ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında başlıca bulgular vücut ağırlığı artışında azalma, hematolojik değişiklikler, serum alkalik fosfataz düzeyinde azalma ve kemik iliğinde (hematopoetik hücrelerin deplesyonu, fibröz), dalakta (sekonder ekstrasplankmatik hematopoez) ve kemikte (osteosit deplesyonu, osteoblast, osteoklast, fibroosseöz lezyonlar, epifizyal plak/büyüme dizinde bozulma/deorganizasyon) mikroskopik bulgular olmuştur. Bu bulgular hematopoezde radyasyon kaynaklı bozulma ve osteojenezde azalma ile ilişkili olmuştur ve en düşük aktivite 22 kBq/kg vücut ağırlığı ile başlamıştır (klinik olarak tavsiye edilen dozun 0,4 katı).

Köpeklerde, önerilen klinik doz olan en düşük aktivite 55 kBq/kg ile hematolojik değişimler gözlenmiştir. Köpeklerde 497 kBq (0,0134 mCi) radyum-223 diklorür/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 9 katı) dozunun tek doz uygulamasından sonra doz sınırlayıcı miyelotoksisite görülmüştür.

6 ay boyunca 4 haftada bir, klinik olarak tavsiye edilen 55 kBq/kg vücut ağırlığı aktivitesinin tekrarlanan uygulamasından sonra, iki köpekte yeri değiştirilmeyen pelvik kırıklar gelişmiştir. Tedavi edilen hayvanlarda değişen derecelerde diğer kemik yerlerinde trabeküler kemiğin osteoliz varlığına bağlı olarak, osteoliz bağlamında kendiliğinden oluşan kırık göz ardı edilememektedir. Bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

166 ve 497 kBq (0,00449 ve 0,0134 mCi)/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 3 ve 9 katı) dozlarının tek enjeksiyonundan sonra köpeklerde retina dekolmanı gözlenmiş; ancak aynı etki önerilen klinik doz olan 55 kBq (0,00149 mCi)/kg vücut ağırlığı dozunun 6 ay süreyle 4 haftada bir uygulanmasından sonra görülmemiştir. Retina dekolmanı uyarılması için tam mekanizma bilinmemektedir, ancak literatür verileri radyumun özellikle köpek gözündeki *tapetum lucidum* içine alındığını göstermektedir. İnsanlarda *tapetum lucidum* bulunmadığından, bu bulguların insanlardaki klinik anlamı belirsizdir. Klinik çalışmalarda herhangi bir retina dekolmanı bildirilmemiştir.

Radyum-223 diklorür atılımında rol alan organlarda herhangi bir histolojik değişiklik gözlenmemiştir.

Sıçanlarda tedaviye başladıktan 7 ila 12 ay sonra klinik olarak ilgili dozlarda kemiği hedef alan radyonüklidlerin bilinen bir etkisi olan osteosarkomlar gözlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda osteosarkomlar gözlenmemiştir. XOFIGO ile yürütülen klinik çalışmalarda herhangi bir osteosarkom vakası bildirilmemiştir. Halihazırda radyum-223 maruziyeti ile birlikte hastalarda osteosarkom gelişme riski bilinmemektedir. Daha uzun süreli (12 ila 15 ay) sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen toksisite çalışmalarında osteosarkomlar dışında neoplastik değişikliklerin varlığı da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Embriyotoksisite/Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite üzerine çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Genel olarak radyonüklidler, üreme ve gelişimsel etkilere neden olmaktadır.

≥ 2270 kBq/kg vücut ağırlığı radyum-223 diklorürün (klinik önerilen aktivitenin ≥ 41 katı) tek doz uygulanmasından sonra erkek sıçanların testislerinde birkaç seminiferöz tübüllerde minimum sayıda anormal spermatositler görülmüştür. Bunun dışında, testisler normal çalışır durumdaydı ve epididimis spermatositlerin normal içeriğini ortaya çıkarmıştır. ≥ 359 kBq/kg vücut ağırlığı radyum-223 diklorürün (klinik olarak tavsiye edilen aktivitenin $\geq 6,5$ katı) tek veya tekrarlı olarak uygulanmasından sonra dişi farelerde uterin polipler (endometriyal stroma) gözlemlenmiştir.

Radyum-223 esas olarak kemiğe dağıldığından dolayı, kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda erkek gonadları üzerinde toksik etki potansiyel riski çok düşüktür; ancak göz ardı edilememektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Genotoksisite/Karsinojenisite

XOFIGO'nun mutajenik ve karsinojenik potansiyeline ilişkin çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Genel olarak, radyasyon üreme ve gelişimsel etkilere neden olma potansiyeline sahiptir.

Güvenlilik farmakolojisi

Hayati organ sistemlerinde, yani kardiyovasküler (köpek), solunum veya santral sinir sistem (sıçan) üzerinde 497 ila 1100 kBq (0,0134 ila 0,0297 mCi)/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 9 [köpek] ila 20 [sıçan] katı) dozlarının tek doz uygulanmasından sonra anlamlı etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit
Sodyum klorür
Sodyum sitrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

28 gün

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

40°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Radyofarmasötikler, radyoaktif materyallere ilişkin ulusal yönetmeliklere göre muhafaza edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

6 mL dolum hacimli flakon.

Gri, bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum kılıftan mamul flanşlı bir kapak ile kapatılan bir adet 10 mL renksiz, Tip I cam flakon. Her bir kapak sistemi, plastik alt ve üst kapak tarafından desteklenen transparan, yapışkan bir film ile sarılmaktadır. Sarılan flakon, kurşun konteynerde saklanır ve sevk edilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel talimatlar

XOFIGO (alfa partikül yayıcı bir farmasötik ürün), sadece radyofarmasötik ürünleri kullanma yetkisine sahip kişilerce, tahsis edilmiş bir klinik ortamda teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. XOFIGO'nun teslim alınması, saklanması, kullanılması, sevkiyatı ve imhası, yönetmeliklere ve/veya resmi yetkili kurumun lisansına tabidir.

Radyofarmasötikler, kullanıcı tarafından, gerek radyasyon güvenliği gerekse farmasötik kalite gerekliliklerine uygun şekilde kullanılmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

Radyasyondan korunma

Radyum-223 ve yavru nüklidlerin bozunması ile ilişkili gamma radyasyonu, standart cihazlar ile XOFIGO'nun radyoaktivite ölçümüne ve kontaminasyonların tespitine olanak tanımaktadır.

XOFIGO uygulanması, diğer kişiler için (örn., tıbbi personel, bakımdan sorumlu kişiler ve hastanın aile fertleri), radyasyondan ya da idrar, feçes ve kusma döküntüleri gibi vücut sıvılarının kontaminasyonundan kaynaklanan potansiyel riskler ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, ulusal ve yerel yönetmelikler doğrultusunda radyasyondan korunma önlemleri alınmalıdır. Bu tür vücut sıvılarıyla temas eden, yatak çarşafı gibi malzemelerle çalışırken dikkatli olunmalıdır. Radyum-223 büyük oranda alfa yayıcı olmakla birlikte gamma ve beta radyasyon, radyum-223 ve radyoaktif yavru nüklid izotoplarının bozunması ile ilişkilidir. Hastanın dozlarının hazırlanması/uygulanması vb. ile ilişkili harici radyasyon maruziyeti, uygulanan radyoaktivite genellikle 8 MBq'ın (0,216 mCi) altında olacağından, terapötik amaçlı diğer radyofarmasötik ürünler ile karşılaştırıldığında çok düşüktür. Bununla birlikte, ALARA ("Makul Seviyede Elde Edilebilecek En Düşük") prensibine uygun olarak, radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi için, radyasyon alanlarında geçirilen zamanın en aza indirilmesi, radyasyon kaynaklarına mesafenin en yüksek düzeye getirilmesi ve uygun korunmanın kullanılması önerilmektedir.

Kullanılmayan radyofarmasötikler veya atık materyaller yerel kurallar doğrultusunda atılmalıdır. XOFIGO hazırlanması veya uygulaması ile bağlantılı olarak kullanılan herhangi bir malzeme, radyoaktif atık olarak muamele edilecektir.

Atıklar, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun (TAEK) "Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik", "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" kurallarına uygun olarak bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye-İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

2016/473

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11. DOZİMETRE

Absorbe edilen radyasyon dozu hesaplaması, klinik biyolojik dağılım verilerine dayanılarak yapılmıştır. Absorbe edilen dozlar, bilinen beta ve gamma yayan radyonüklidler için yaygın olarak kullanılan Medikal Dahili Radyasyon Dozu (MIRD) algoritmasına dayalı bir yazılım olan OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling) kullanılarak hesaplanmıştır. Esasen alfa yayıcı olduğundan, gözlenen biyolojik dağılım ve spesifik karakteristikler göz önünde bulundurularak ve XOFIGO için en iyi olası absorbe olacak doz hesaplamalarını yapabilmek üzere radyum-223 için bağırsak, kırmızı kemik iliği ve kemik/osteojenik hücrelerine yönelik olarak ek varsayımlar yapılmıştır (bkz. Tablo 3)

Tablo 3: Organlara absorbe olan hesaplanan radyasyon dozları

Hedef Organ	Alfa ¹ emiyon (Gy / MBq)	Beta emiyon (Gy / MBq)	Gamma emiyon (Gy / MBq)	Toplam doz (Gy / MBq)	Varyasyon katsayısı (%)
Adrenaller	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Beyin	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Meme	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Safra kesesi duvarı	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² Duvarı	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
İnce bağırsak duvarı	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Mide duvarı	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ duvarı	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Kalp duvarı	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Böbrekler	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Karaciğer	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Akciğerler	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Kas	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Yumurtalıklar	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Kırmızı kemik iliği	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteojenik hücreler	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Cilt	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Dalak	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testisler	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroid	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Mesane duvarı	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Rahim	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Tüm vücut	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Gözlenen yumuşak dokuların çoğunda herhangi bir radyum-223 alımı olmadığı için, toplam organ dozuna alfa katkısı bu organlar için sıfıra ayarlanmıştır.

²LLI: Alt kalın bağırsak

³ULI: Üst kalın bağırsak

⁴Akciğere emilen doz verileri, tüm deneklerden alınan havuzlanmış kan süresi-aktivite verileri kullanılarak modelden türetilmiş hesaplamaya dayalıdır.

XOFIGO ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenen hematolojik advers ilaç reaksiyonları, kırmızı kemik iliğine absorbe olan hesaplanan dozdan beklenenlerin sıklık ve şiddet olarak çok altındadır. Bu durum, alfa partikülün boyutsal dağılımı ve bunun neticesinde kırmızı kemik iliğine ulaşan radyasyon dozunun tek biçim olmaması ile ilişkili olabilir.

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

Hazırlama talimatları

Bu tıbbi ürün, kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. XOFIGO, berrak ve renksiz bir çözeltidir ve renk bozukluğu, partiküler madde veya ambalajında kusur varsa kullanılmamalıdır.

XOFIGO, kullanıma hazır bir çözeltilidir ve başka herhangi bir çözelti ile seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

Her flakon sadece tek kullanımlıktır.

Hastaya verilecek hacim, aşağıdaki faktörler kullanılarak hesaplanmalıdır:

- Hastanın vücut ağırlığı (kg)
- Doz düzeyi (55 kBq (0,00149 mCi/kg vücut ağırlığı)
- Radyofarmasötiklerin referans tarihte radyoaktivite konsantrasyonu (1100 kBq/mL; 0,0297 mCi/mL). Referans tarih, flakonun ve kurşun kabın etiketinde belirtilmektedir.
- Radyum-223'ün fiziksel bozunmasını düzeltmek için bozunma düzeltme (BD) faktörü. Her bir flakon için BD faktörlerini gösteren bir tablo sağlanmaktadır.

Her bir flakon için BD faktörlerini gösteren bir tablo ürün kutusunun içerisinde bulunmaktadır.

Hastaya uygulanacak toplam hacim aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Uygulanacak hacim (mL)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (55 kBq (0,00149 mCi)/kg vücut ağırlığı)}}{\text{BD faktörü} \times 1100 \text{ kBq (0,0297 mCi)/mL}}$$

Kullanılmayan radyofarmasötikler veya atık materyal yerel gereklilikler doğrultusunda atılmalıdır.