

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofigo 1000 kBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

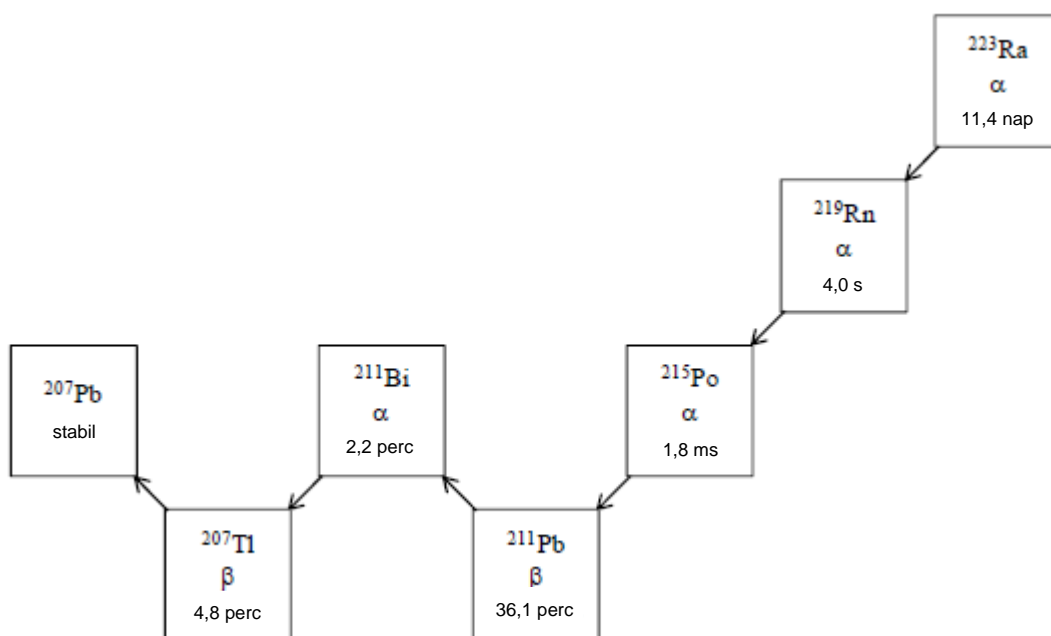
Milliliterenként 1000 kBq rádium ^{223}Ra -dikloridot (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride) tartalmaz, amely a referencia dátum alkalmával 0,53 ng rádium-223-nak felel meg. A rádium szabad ionként van jelen az oldatban.

Injekciós üvegenként 6 ml oldat (6,0 MBq rádium-223-diklorid a referencia dátum alkalmával).

A rádium-223 egy alfa-részecske kibocsátó, amelynek felezési ideje 11,4 nap. A rádium-223 fajlagos aktivitása 1,9 MBq/ng.

A rádium-223 hatfázisú bomlása ólom-207-té rövid életidejű származékelemen keresztül történik, amelyhez számos, különböző energiájú és kibocsátási valószínűségű alfa-, béta- és gamma emisszió társul. A rádium-223 illetve a származékelemeinek alfa-részecske formájában kibocsátott energiafrakciója 95,3% (energiatartomány: 5,0 – 7,5 MeV). Béta-részecske formájában kibocsátott frakció 3,6% (az átlagos energia 0,445 MeV és 0,492 MeV), illetve a gamma sugárzás formájában kibocsátott energiafrakció 1,1% (energiatartomány: 0,01 – 1,27 MeV).

1. ábra: A rádium-223 bomlási lánc a fizikai felezési időikkel és a bomlás módjával:



Ismert hatású segédanyagok

Az oldat milliliterenként 0,194 mmol nátriumot tartalmaz (ami 4,5 mg-nak felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Átlátszó, színtelen, izotóniás oldat, amelynek pH-ja 6,0 és 8,0 között van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xofigo felnőttek tüneteket okozó csontáttétes, castratio-rezisztens prosztatatarájkjának kezelésére javallott, ha nem ismert visceralis áttét.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xofigo-t kizárólag a radioaktív gyógyszerek kezelésére engedéllyel rendelkező személyek, a célra kijelölt klinikai létesítményekben adhatják be (lásd 6.6 pont), kizárólag a beteg arra képesített orvos által végzett vizsgálata után.

Adagolás

A Xofigo adagja 50 kBq aktivitás testtömegkilogrammonként, amelyet 4 hetes időközönként, 6 darab injekció formájában adnak be.

A 6 darabon felüli Xofigo injekció biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

A beadandó térfogat számításával kapcsolatos részletekért lásd a 12. pontot.

Időskorú betegek

A fázis III vizsgálatok során, összességében nem észleltek különbséget a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében az idős (65 éves vagy idősebb) és a fiatalabb (65 évesnél fiatalabb) betegek között. Időskorú betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel a máj nem metabolizálja a rádium-223-at és az epével sem ürül, ezért a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a rádium-223-diklorid farmakokinetikáját. Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A fázis III vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében az enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CLCR]: 50 - 80 ml/perc) szenvedő, illetve a normális vesefunkciójú betegek között. Kevés adat áll rendelkezésre közepes fokú (CLCR: 30 - 50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásában. Súlyos fokú vesekárosodásban (CLCR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Ugyanakkor, mivel a vizelettel történő kiválasztás elhanyagolható, és a fő eliminációs út a széklettel történő ürítés, a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a rádium-223-diklorid farmakokinetikáját.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták. A gyógyszernek gyermekeknél prosztatatarák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Xofigo-t intravénásan kell alkalmazni. Lassú (általában legfeljebb 1 percig tartó) injekció formájában kell beadni.

Az intravénás hozzáférést biztosító katétert vagy kanült izotóniás 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell átöblíteni a Xofigo befejezése előtt és után.

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos további utasításokat lásd a 6.6 és 12. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A Xofigo alkalmazásának nincsenek ismert ellenjavallatai.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csontvelő-szuppresszió

A Xofigo-val kezelt betegeknél beszámoltak csontvelő-szuppresszióról, leginkább thrombocytopeniáról, neutropeniáról, leukopeniáról és pancytopeniáról (lásd 4.8 pont).

Ezért a teljes kezelés megkezdése és minden adag Xofigo alkalmazása előtt a betegeknél hematológiai vizsgálatot kell végezni. Az első alkalmazás előtt az abszolút neutrofilszám (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a trombocitaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, a hemoglobinszint pedig $\geq 10,0$ g/dl kell, hogy legyen. Az ezt követő alkalmazások előtt az ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a trombocitaszám pedig $\geq 50 \times 10^9/l$ kell, hogy legyen. Ha a standard kezelés ellenére ezek az értékek a Xofigo utolsó adagjának beadása utáni 6 héten belül nem állnak helyre, akkor a Xofigo-val végzett kezelés csak az előny-kockázat gondos értékelése után folytatható.

Elővigyázatosan kell kezelni azokat a betegeket, akiknél a csontvelői rezerv, például korábbi cytotoxicus kemoterápia és/vagy sugárkezelés (EBRT) vagy prosztatarákos betegeknél a csont előrehaladott diffúz infiltrációja (EOD4; „superscan”) következtében, bizonyítottan csökkent. Fázis III vizsgálatokban, ezeknél a betegeknél a hematológiai mellékhatások, mint például a neutropenia és a thrombocytopenia megnövekedett incidenciáját figyelték meg (lásd 4.8 pont).

A Xofigo-kezelés után végzett cytotoxicus kemoterápia hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták. A korlátozott mennyiségű, rendelkezésre álló adat azt mutatja, hogy hasonló hematológiai profiljuk volt azoknak a betegeknél, akik a Xofigo után kaptak kemoterápiát, mint azoknak, akik a placebo után kaptak kemoterápiát (lásd még 5.1 pont).

Crohn-betegség és colitis ulcerosa

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedőknél nem vizsgálták. A Xofigo széklettel való kiürülésének következtében, a sugárzás az akut gyulladásos bélbetegség súlyosbodásához vezethet. Akut gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél csak a haszon-kockázat alapos elemzése után szabad a Xofigo-t beadni.

Gerincvelő compressio

Kezeletlen fenyegető vagy már kialakult gerincvelő compressióban szenvedő betegeknél a klinikai javallatnak megfelelő, standard kezelést el kell végezni a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt.

Csonttörés

Csonttörést elszenvedett betegeknél a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt el kell végezni a törés ortopédiai stabilizációját.

Az állkapocs osteonecrosis

Biszfoszfonáttal és Xofigo-val kezelt betegeknél nem zárható ki az állkapocs osteonecrosis (ONJ) kialakulásának fokozott kockázata. Összehasonlítva a placebo karon lévő betegek 0,33%-val (1/301), a Xofigo karon lévő betegek 0,67%-nál (4/600) számoltak be ONJ eseteiről a fázis III vizsgálatban. Mindazonáltal, minden ONJ-ben szenvedő beteg részesült előzőleg vagy egyidejűleg alkalmazott biszfoszfonát (pl. zoledronsav) kezelésben és előzőleg alkalmazott kemoterápiában (pl. docetaxel).

Másodlagos rosszindulatú daganatok

A Xofigo hozzájárul a betegek teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. Ezért a hosszú távú kumulatív sugárexpozíció a rák és örökletes defektusok fokozott kockázatával társulhat. Különösen az osteosarcoma, a myelodysplasiás szindróma és a leukaemiák kockázata nőhet meg. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo miatt kialakult rákbetegséget.

Ismert hatású segédanyagok

A beadandó térfogattól függően, ez a készítmény legfeljebb 2,35 mmol (54 mg) per adag nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel a kalciummal és a foszfáttal való kölcsönhatások lehetőségét nem lehet kizárni, ezért néhány nappal a Xofigo-terápia megkezdése előtt fontolóra kell venni az ezen anyagokkal és/vagy a D-vitaminnal történő pótló kezelés szüneteltetését.

A Xofigo-val egyidejűleg alkalmazott kemoterápiának additív hatása lehet a csontvelő-szuppresszióra (lásd 4.4 pont). A Xofigo kemoterápiával egyidejűleg történő alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak esetében

A Xofigo-val nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket.

A sugárzással járó, spermatogenesisre kifejtett potenciális hatás miatt a férfiaknak azt kell tanácsolni, hogy a Xofigo-val végzett kezelés ideje alatt, illetve azután 6 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert.

Terhesség és szoptatás

A Xofigo nőknél nem javallott. A Xofigo nem alkalmazható terhes vagy potenciálisan terhes, illetve szoptató nőknél.

Termékenység

A Xofigo termékenységre kifejtett hatásaival kapcsolatban nincsenek humán adatok.

Állatkísérletek alapján fennáll annak a lehetséges kockázata, hogy a Xofigo-ból származó sugárzás nemkívánatos hatást fejt ki a termékenységre (lásd 5.3 pont). A kezelés előtti spermakonzerválással kapcsolatban a férfi betegeknél tanácsot kell kérniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, de nem is várható, hogy a Xofigo befolyásolná a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Xofigo összesített biztonságossági profilja a fázis III vizsgálat során Xofigo-val kezelt 600 beteg adatain alapul.

A Xofigo-t kapó betegek körében a **leggyakrabban** észlelt mellékhatás ($\geq 10\%$) a hasmenés, hányinger, hányás és a thrombocytopenia volt.

A **legsúlyosabb** mellékhatás a thrombocytopenia és a neutropenia volt (lásd 4.4 pont és alább, az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Xofigo-val kapcsolatban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban találhatók (lásd 1. táblázat). Osztályozásuk szervrendszeri kategóriák szerint történt. A legmegfelelőbb MedDRA kifejezés került alkalmazásra az egyes reakciók leírására és annak szinonimáira, valamint az azzal összefüggő állapotok jellemzésére.

A klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások az előfordulási gyakoriságuk szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

1. táblázat: A Xofigo-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia	Neutropenia, Pancytopenia, Leukopenia	Lymphopenia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, Hányás, Hányinger		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocytopenia és neutropenia

Thrombocytopenia (összes súlyossági fok) a Xofigo-val kezelt betegek 11,5%-ánál, míg a placebót kapott betegek 5,6%-ánál fordult elő. A Xofigo-val kezelt betegek 6,3%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú thrombocytopeniát, míg a placebót kapottak körében a betegek 2%-ánál (lásd 4.4 pont). Összességében a 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia gyakorisága alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak docetaxelt (2,8% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,8%-ával), mint azoknál, akik korábban docetaxel-kezelésben részesültek (8,9% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 2,9%-ával). Az EOD4-es („superscan”) betegeknél thrombocytopeniát (összes súlyossági fok) a Xofigo-kezelésben részesült betegek 19,6%-ánál és a placebót kapott betegek 6,7%-ánál jelentettek. A Xofigo-val kezelt betegek 5,9%-ánál, míg a placebót kapott betegek 6,7%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú thrombocytopeniát (lásd 4.4 pont).

Neutropenia (összes súlyossági fok) a Xofigo-val kezelt betegek 5%-ánál, míg a placebót kapott betegek 1%-ánál fordult elő. A Xofigo-val kezelt betegek 2,2%-ánál, míg a placebót kapott betegek 0,7%-ánál észleltek 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropeniát. Összességében a 3-as és 4-es súlyossági fokú neutropenia gyakorisága alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak docetaxelt (0,8% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,8%-ával), mint azoknál, akik korábban docetaxel-kezelésben részesültek (3,2% a Xofigo-val kezelt betegeknél, szemben a placebót kapott betegek 0,6%-ánál).

Egyszeri adag Xofigo intravénás alkalmazása után a 2-3. héten egy fázis I vizsgálatban észlelték a neutrofilszám és a vérlemezkesható legalacsonyabb értékét.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő 1. és 2. súlyossági fokú reakciókat, mint például erythemát, fájdalmat és duzzanatot a Xofigo-val kezelt betegek 1,2%-ánál, míg a placebót kapottak 0%-ánál észleltek.

Másodlagos rosszindulatú daganatok

A Xofigo hozzájárul a betegek teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú kumulatív sugárexpozíció a rák és örökletes defektusok fokozott kockázatával társulhat. Különösen az osteosarcoma, a myelodysplasiás szindróma és a leukaemiák kockázata nőhet meg. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo miatt kialakult rákbetegséget.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül: GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Postafiók 450; H-1372 Budapest, Magyarország; Website: www.ogyi.hu.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a Xofigo véletlen túlادagolásáról.

Nincs specifikus ellenszere. Véletlen túlادagolás esetén általános szupportív kezelés alkalmazandó, amelybe beletartozik a potenciális hematólógiai és gastrointestinalis toxicitással kapcsolatos monitorozás is.

Egy fázis I vizsgálat során az egyszeri Xofigo legfeljebb 250 kBq aktivitást testtömegkilogrammonként tartalmazó dózisait értékelték, és dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb terápiás radioaktív készítmények, ATC kód: V10XX03

Hatásmechanizmus

A Xofigo egy alfa-részecske kibocsátó, terápiás célú gyógyszer.

Hatóanyaga a rádium-223 izotóp (rádium-223-diklorid formájában) a kalciumot utánozva szelektíven a csontokat, különösen a csontáttétek helyét célozza meg, olyan módon, hogy komplexet képez a csont ásványi anyagát képező hidroxipatittal. Az alfa-sugárzók magas lineáris energiáttranszfere (80 keV/mikrométer) oda vezet, hogy a szomszédos daganatsejtek kettősszálú DNS-ében nagy gyakorisággal alakul ki törés, és ennek eredménye az erős citotoxicus aktivitás. A tumor mikrokörnyezetére, beleértve az osteoblastokat és az osteoclastokat is, gyakorolt további hatások is hozzájárulnak az *in vivo* hatásossághoz. A rádium-223-ból származó alfa-részecskék hatótávolsága kisebb mint 100 mikrométer (ami kisebb 10 sejt átmérőjénél), így minimalizálódik a környező, normális szövetek károsodása.

Farmakodinámiás hatások

Placebóval összehasonlítva lényeges különbséget észleltek a Xofigo javára a csont „turnoverét” jellemző, mind az öt biomarker tekintetében, amelyet egy fázis II, randomizált vizsgálatban tanulmányoztak (csontképződési markerek: csont eredetű alkalikus foszfatáz [ALP], össz-ALP és P1NP (1-es típusú teljes prokollagén amino-terminális propeptid), csontreszorpciós markerek: Az I-es típusú kollagén C-terminális kereszt-kötéses telopeptidje [S-CTX-I] és I-es típusú kollagén kereszt-kötéses C-telopeptidje [ICTP]).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Xofigo klinikai biztonságosságát és hatásosságát egy kettős-vak, randomizált, több adagos, fázis III, multicentrikus (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) vizsgálatban értékelték, amelyet tüneteket okozó csontáttétes, castratio-rezisztens prosztatákban szenvedő betegek körében végeztek. A visceralis áttétekkel rendelkező, valamint a 3 cm-t meghaladó malignus lymphadenopathiában szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás eseményekig (SSE) eltelt idő, az ALP és a PSA progresszió.

Az előre tervezett időközi elemzés (megerősítő elemzés) lezárásának időpontjában összesen 809 beteg volt 2:1 arányban randomizálva, amely szerint vagy Xofigo 50 kBq/kg-ot kapott intravénásan, minden 4. héten, 6 cikluson keresztül (N = 541), kiegészítve a legjobb standard kezeléssel, vagy megfelelő placebót, kiegészítve a legjobb standard kezeléssel (N = 268). A legjobb standard kezelés részét képezte pl. a külső sugárforrásból végzett, lokális radioterápia, biszfoszfonátok, kortikoszteroidok, antiandrogének, ösztrogének, esztramusztin vagy ketokonazol alkalmazása.

A biztonságosság és a teljes túlélés frissített, leíró elemzése történt meg 921 randomizált betegnél, mielőtt kereszttezett elrendezésre váltottak volna (azaz felajánlották a placebo-csoport betegeinek, hogy Xofigo-kezelést kaphatnak).

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellemzői (időközi elemzés populációja) hasonlóak voltak a Xofigo- és placebo-csoportok esetén, és az alábbiakban a Xofigo-csoport adatai kerültek feltüntetésre.

- a betegek átlagéletkora 70 év volt (tartomány: 49-90 év).
- a bevont betegek 87%-ának ECOG teljesítmény státusz pontszáma 0-1 volt.
- 41%-uk kapott biszfoszfonátokat.
- a betegek 42%-a korábban nem kapott docetaxelt, mivel vagy arra alkalmatlannak minősítették őket, vagy visszautasították a docetaxel alkalmazását.

- a betegek 46%-ának nem volt fájdalma, vagy a WHO szerinti skálán 1-es (tünetmentes vagy enyhe tünetekkel rendelkezők) pontértékekkel rendelkeztek, míg a betegek 54%-a a WHO szerinti skálán 2-3-as pontértékekkel bírt.
- a betegek 16%-ának <6 csontáttéte volt, 44%-uk 6 és 20 közötti csontáttétellel rendelkezett, míg 40%-uknak több mint 20 csontáttéte vagy superscan-je volt.

A kezelés során a betegek 83%-a kapott egyidejűleg luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) agonistát és 26%-uk antiandrogéneket.

Az időközi és a frissített elemzés eredményei is azt mutatták, hogy a teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Xofigo-val együtt a legjobb standard kezelésben részesült betegek körében, a placeboval együtt legjobb standard kezelést kapott betegekhez képest (lásd 2. táblázat és 2. ábra). A nem prosztatárákkal összefüggő halálozási arány magasabb incidenciáját figyelték meg a placebo-csoportban (a Xofigo-karon 26/541, 4,8% volt, szemben a placebo-karon észlelt 23/268, 8,6%-al).

2. táblázat: A fázis III ALSYMPCA vizsgálat túlélési eredményei

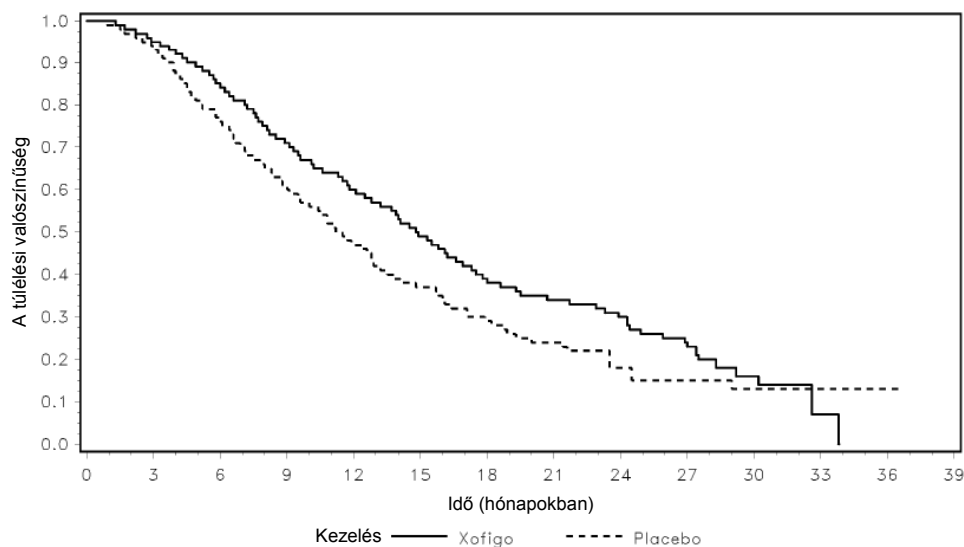
	Xofigo	Placebo
Időközi elemzés	N = 541	N = 268
Halálozások száma (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95% CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Relatív hazard ^b (95% CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-érték ^a (2 oldalas)	0,00185	
Frissített elemzés	N = 614	N = 307
Halálozások száma (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95% CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Relatív hazard ^b (95% CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = konfidencia intervallum

^a Az időközi elemzés után, a hatásosság miatt leállították a fázis III ALSYMPCA vizsgálatot. Mivel a frissített elemzés csak leíró célokat szolgált, ezért a p-érték nem kerül megadásra.

^b Relatív hazard (Xofigo a placebohoz képest) < 1 a Xofigo-nak kedvez.

2. ábra: Kaplan-Meier-féle teljes túlélési görbék (frissített elemzés)



A veszélyeztetett betegek száma

Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

A placebo-karhoz képest, a Xofigo-karon az időközi valamint a frissített elemzés eredményei is szignifikáns javulást mutattak az összes főbb másodlagos végpontok tekintetében (lásd 3. táblázat). Az ALP progresszió

vonatkozásában, az eseményig eltelt időre vonatkozó adatokat statisztikailag szignifikáns előny támasztotta alá az ALP normalizálódása, illetve a 12. héten mért ALP válasz tekintetében.

3. táblázat: A fázis III ALSYMPCA vizsgálatból származó másodlagos hatásossági végpontok (időközi elemzés)

		Incidencia [betegszám. (%)]		Eseményig eltelt idő elemzése (95% CI)			
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	[hónapok számának mediánja]	Relatív hazárd < 1 a Xofigo-nak kedvez	p-érték	
Csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás esemény (SSE)	SSE összetett végpont ^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
	Külső sugárforrásból végzett radioterápia fájdalomcsillapítás céljából	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Gerincvelő compressio	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Műtéti beavatkozás	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Csonttörés	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Össz-ALP progresszió ^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
PSA progresszió ^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 = alkalikus foszfatáz; CI = konfidencia intervallum; NE = nem megbecsülhető; PSA = prosztataspecifikus antigén; SSE = csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás esemény (skeletal-related event)

- a Meghatározás szerint az alábbiak bármelyikének bekövetkezése: fájdalomcsillapítás céljából alkalmazott külső sugárforrásból végzett radioterápia vagy patológiás törés vagy gerincvelő compressio vagy a daganattal kapcsolatos ortopédsebészeti beavatkozás
- b nem becsülhető meg, mivel kevés eseményt kaptak a medián után
- c Meghatározás szerint a kiindulási értékhez/mélyponthoz képesti $\geq 25\%$ -os növekedés.
- d Meghatározás szerint a kiindulási értékhez/mélyponthoz képesti $\geq 25\%$ -os növekedés és az abszolút érték ≥ 2 ng/ml-es növekedése.

Alcsoportok túlélésének elemzése

Az alcsoportok túlélésének elemzése következetes túlélési előnyt jelzett a Xofigo-val kezelt betegeknél, függetlenül az össz-alkalikus foszfatáz- (ALP-) szinttől, a biszfoszfonátoknak a vizsgálat megkezdésekor történő alkalmazásától, illetve a korábbi docetaxel-terápiától.

Életminőség

A fázis III ALSYMPCA vizsgálat során, az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health Related Quality of Life, HRQOL) specifikus kérdőívekkel értékelték: EQ-5D (általános kérdőív) és FACT-P (prosztatárak-specifikus kérdőív). Mindkét csoport életminőség romlást tapasztal. A placebohoz viszonyítva az életminőség romlásának üteme lassabb volt Xofigo-val a terápia alatti időszakban az EQ-5D hasznossági index pontérték (-0,040 versus -0,109; $p = 0,001$), az önértékelős EQ-5D Vizuális Analóg egészségi állapot értékelési pontszám (self-reported Visual Analogue health status scores, VAS) (-2,661 versus -5,860; $p = 0,018$) és a FACT-P összpontszám (-3,880 versus -7,651, $p = 0,006$) alapján mérve, de nem érte el a publikált minimálisan fontos különbségeket. Kevés a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a HRQOL csökkenésben bekövetkező késleltetés kiterjedne a terápia idején túlra.

Fájdalomcsillapítás

A fázis III ALSYMPCA vizsgálat eredményei a fájdalomcsillapítás céljából alkalmazott, külső sugárforrásból végzett radioterápiáig (external beam radiation therapy, EBRT) eltelt idő vonatkozásában, illetve, hogy a Xofigo-csoport esetében kevesebb beteg számolt be csontfájdalomként jelentkező

nemkívánatos eseményről, azt jelzik, hogy a csontfájdalom vonatkozásában a gyógyszer kedvező hatással bír.

A Xofigo után alkalmazott citotoxikus anyagokkal végzett kezelés

A 2:1 arányú randomizálást alkalmazó ALSYMPCA vizsgálat folyamán a Xofigo-csoport 93 betege (17%), valamint a placebo-csoport 54 betege (16,8%) kapott az utolsó kezelés után, változó idő elteltével citotoxikus kemoterápiát. A két csoport között nem volt szembeötlő különbség a hematológiai laborértékekben.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Xofigo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a prosztatarák indikációjában (kivéve a rhabdomyosarcomát) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános bevezetés

Farmakokinetikai, biológiai eloszlási és a sugárterhelési adatokat három, fázis I vizsgálatból gyűjtöttek. Farmakokinetikai adatokat 25 betegnél, 46 – 250 kBq/kg-os aktivitástartomány alkalmazása mellett gyűjtöttek. A farmakokinetikai, biológiai eloszlási és a sugárterhelési adatokat 6 betegnél, 100 kBq/kg-os aktivitás kétszeri, 6 hetes időközzel történő, illetve 10 beteg esetében 50, 100 illetve 200 kBq/kg aktivitás alkalmazása mellett gyűjtötték.

Felszívódás

A Xofigo-t intravénás injekció formájában alkalmazzák, ennél fogva 100%-os a biohasznosulása.

Eloszlás és szervek általi felvétel

Intravénás beadást követően a rádium-223 gyorsan kiürül a vérből, és elsősorban a csontba és a csontáttétekbe épül be, vagy kiválasztódik a bélbe.

Tizenöt perccel az injekció után a beadott aktivitás mintegy 20%-a maradt a vérben. A 4. órában a beadott aktivitás mintegy 4%-a maradt a vérben, amely 24 órával az injekció után kevesebb mint 1%-ra csökkent. Az eloszlási térfogat nagyobb volt, mint a vértérfogat, amely a perifériás kompartmentekbe történő eloszlást jelez.

Az injekció beadása után 10 perccel aktivitást észleltek a csontokban és a belekben. A csontokban mért aktivitási szint 4 órával az injekció beadását követően a 44-77%-os tartományba esett.

Az injekció beadása után 4 órával nem észleltek szignifikáns felvételt más szervben, például a szívben, májban, vesében, húgyhólyagban és a lépben.

Biotranszformáció

A rádium-223 egy olyan izotóp, amely bomlik és nem metabolizálódik.

Elimináció

A széklettel történő kiválasztás a szervezetből történő elimináció fő útvonala. Hozzávetőlegesen 5% választódik ki a vizelettel, és nincs bizonyíték a hepatobiliaris kiválasztásra.

Az injekció beadása után 7 nappal végzett teljes test mérés (a bomlásra való korrigálás után) azt jelzi, hogy a beadott aktivitás 76%-a (mediánérték) kiválasztódik a szervezetből. A rádium-223-diklorid tápcsatornából történő eliminációjának ütemét befolyásolja a populációban észlelhető bélrendszeri tranzitidő

változékonysága, amelynek normáltartománya a napi egyszeri és a heti egyszeri alkalommal történő székletürítés közé esik.

Linearitás/nem-linearitás

A rádium-223-diklorid farmakokinetikája a vizsgált aktivitástartományban (46 – 250 kBq/kg) lineáris volt.

Gyermekek

A Xofigo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Patkányokkal végzett egyszeri és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a fő megfigyelések a csökkent testtömeg-növekedés, a hematológiai változások, az alkalikus foszfatáz csökkent szérum szintje és a csontvelőben (a hemopoeticus sejtek depleciója, fibrosis), a lépben (másodlagos, extramedullaris hemopoiesis) és a csontban (osteocyták, osteoblastok, osteoclastok depleciója, fibro-osseális léziók, az epiphysis/növekedési zóna diszruptiója/dezorganizációja) észlelt mikroszkópos elváltozások voltak. Ezek az elváltozások a sugárzás által kiváltott károsodott hemopoiesissel és a csökkent csontképződéssel álltak összefüggésben, továbbá a legalacsonyabb, 20 kBq per testtömegkilogrammos (a klinikailag ajánlott dózis 0,4-szerese) aktivitás mellett kezdődtek.

Kutyák esetében a hematológiai eltéréseket már a legalacsonyabb, 50 kBq/kg-os, azaz a klinikailag ajánlott aktivitás alkalmazása esetén is megfigyelték. Dóziskorlátozó myelotoxicitást észleltek kutyáknál, 450 kBq rádium-223-diklorid per testtömegkilogramm (a klinikailag ajánlott aktivitás 9-szerese) egyszeri alkalmazását követően.

Két kutya elmozdulás nélküli medencecsonttörést szenvedett a klinikailag javasolt 50 kBq/ttkg aktivitás 4 hetente egyszer, 6 hónapon keresztül történő ismételt adagolása után. A kezelt állatok csontjainak egyéb területein, különböző mértékben jelenlévő trabecularis csont osteolysis miatt nem zárható ki az osteolysisel összefüggő spontán csonttörés. Ezen eredmények klinikai relevanciája nem ismert.

Retinaleválást észleltek kutyák esetében, 150 és 450 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás (a klinikailag javasolt dózis 3- illetve 9-szerese) egyszeri alkalmazását követően, ugyanakkor nem tapasztaltak ilyen a klinikailag javasolt 50 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás 4 hetente egyszer, 6 hónapon keresztül történő alkalmazása után. A retinaleválást kiváltó pontos mechanizmus nem ismert, de irodalmi adatok azt sugallják, hogy a rádiumot a kutya szemében található *tapetum lucidum* specifikusan felveszi. Mivel az emberi szemben nincs *tapetum lucidum*, ezért humán vonatkozásban ezeknek a felfedezéseknek a klinikai relevanciája bizonytalan. A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be retinaleválással járó esetről.

A rádium-223-diklorid kiválasztásában részt vevő szervekben nem figyeltek meg szövettani változásokat.

A csontokhoz magas affinitású radionuklidok ismert hatásaként jelentkező osteosarcomát észleltek patkányoknál, 7 - 12 hónappal a klinikailag releváns dózissal végzett kezelés megkezdése után. A kutyákkal végzett vizsgálatokban nem észleltek osteosarcomát. A Xofigo-val végzett klinikai vizsgálatok során nem számoltak be osteosarcomás esetről. A rádium-223-mal történő expozíciót követően, az osteosarcoma kialakulásának betegeket terhelő kockázata jelenleg nem ismert. Az osteosarcomán túl neoplastikus változások előfordulásáról szintén beszámoltak a patkányokkal végzett, hosszútávú (12 - 15 hónap) toxicitási vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

Embriotoxicitás / reprodukciós toxicitás

Reprodukciós és fejlődéstudéscitási vizsgálatokat nem végeztek. Általában véve a radionuklidok reprodukcióra és fejlődésre kifejtett hatásokkal rendelkeznek.

Minimális számban észleltek rendellenes spermatoocytaikat a hím patkányok tubuli seminiferijében a rádium-223-diklorid ≥ 2054 kBq/testtömegkilogrammos aktivitásának (a klinikailag javasolt aktivitás ≥ 41 -szerese), egyszeri alkalmazását követően. Úgy tűnt, hogy egyéb szempontból a herék normális szinten működtek, és a mellékherék spermatoocytá-tartalma szintén normálisnak mutatkozott. Méhüregi polipokat (endometriumstroma) észleltek nőstény patkányokban a rádium-223-diklorid ≥ 325 kBq/testtömegkilogrammos aktivitásának (a klinikailag javasolt aktivitás $\geq 6,5$ -szerese) egyszeri vagy többszöri alkalmazását követően.

Mivel a rádium-223 főleg a csontokban oszlik el, ezért a castratio-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknel a férfi gonádokra kifejtett nemkívánatos hatások potenciális kockázata nagyon alacsony, de nem zárható ki (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitás / karcinogenitás

A Xofigo mutagén és karcinogén potenciáljával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat. Általában véve a radionuklidokat genotoxikusnak és karcinogénnek tartják.

Farmakológiai biztonságosság

Egy 450 – 1000 kBq per testtömegkilogrammos aktivitás (a klinikailag javasolt aktivitás 9 [kutya] – 20 [patkány]-szoros) egyszeri alkalmazását követően nem észleltek a létfontosságú szervrendszerekre, azaz a kardiovaszkuláris (kutya), légző- vagy központi idegrendszerre (patkány) gyakorolt jelentős hatásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz
Nátrium-citrát
Nátrium-klorid
Hígított sósav

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

28 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A Xofigo tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozással összhangban kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

Szürke klórbutil gumidugóval és alumínium zárólemezzel lezárt színtelen, I-es típusú, 6 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg.

Az injekciós üveg olomedényben tárolandó.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetések

A radiofarmakonokat csak meghatalmazott személyek vehetik át, használhatják és alkalmazhatják a kijelölt klinikai környezetben. Ezek átvétele, tárolása, használata, szállítása és megsemmisítése az illetékes hivatalos szervezetek szabályozása alatt áll, és/vagy azok megfelelő engedélyeihez kötött.

A Xofigo-t olyan módon kell kezelni, hogy az megfeleljen a sugárbiztonsági és a gyógyszerminőségi követelményeknek is. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell tenni.

Sugárvédelem

A rádium-223 és származékelemeinek bomlásához társuló gamma-sugárzás lehetővé teszi, hogy hagyományos műszerekkel mérhessék a Xofigo radioaktivitását, és észleljék a kontaminációt.

A külső sugárzásból vagy az elcseppent vizeletből, székletből, hányadékból, stb. származó kontamináció miatt a radiofarmakonok alkalmazása más emberekre nézve kockázatot jelent. Ezért a nemzeti szabályozásnak megfelelően sugárvédelmi óvintézkedéseket kell tenni. Ezen testnedvekkel érintkezésbe került anyagok, pl. ágytakaró kezelése során óvatosan kell eljárni. Bár a rádium-223 elsősorban alfa-részecske kibocsátó, a rádium-223 és radioaktív származékizotópjainak bomlásához gamma- és béta-sugárzás is társul. A betegeknek szánt adagok kezeléséhez társuló külső sugárexpozíció jelentősen alacsonyabb más terápiás célú radiofarmakonokból származóhoz képest, mivel az alkalmazott radioaktivitás általában 8 MBq alatt marad. Ugyanakkor az ALARA („As Low As Reasonably Achievable – ésszerűen elérhető legalacsonyabb szint”) alapelvvel összhangban, a sugárexpozíció minimalizálása érdekében javasolt a sugárzásnak kitett területeken a lehető legkevesebb időt eltölteni, továbbá a lehető legnagyobbra növelni a távolságot a sugárforrásoktól, illetve javasolt a megfelelő sugárvédelmi árnyékolás alkalmazása.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Bármilyen, a Xofigo elkészítésével és alkalmazásával kapcsolatban felhasznált anyag radioaktív hulladékként kezelendő.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/873/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2013. november 13.

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az elnyelt sugárdózis számítását a klinikai biodisztribúciós adatok alapján végezték. Az elnyelt dózisok számítása az OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling – Szervszintű belső dózisértékelés/Exponenciális modellezés) nevű szoftverrel történt, amely a Medical Internal Radiation Dose (orvosi eredetű belső sugárdózis, MIRD) algoritmuson alapul, és amelyet széleskörűen alkalmaznak a béta- és gamma-sugárzást kibocsátó, már ismert radionuklidok esetén. A rádium-223-ra vonatkozóan, amely elsősorban alfa-részecske kibocsátó, további feltételezéseket alkalmaztak a belek, a vörös csontvelő és a csont/csontképző sejtek tekintetében azért, hogy az elnyelt dózissra vonatkozó lehető legjobb számításokat biztosítsák a Xofigo vonatkozásában, figyelembe véve a megfigyelt biodisztribúciót és specifikus tulajdonságait (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A szervek által elnyelt, számított sugárdózis

Célszerv	Alfa ¹ - sugárzás (Gy/MBq)	Béta- sugárzás (Gy/MBq)	Gamma- sugárzás (Gy/MBq)	Összdózis (Gy/MBq)	Változékonysági együttható (%)
Mellékvese	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Agy	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Emlő	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Epehólyagfal	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² fal	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
Vékonybélfal	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Gyomorfal	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
ULI ³ fal	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Szívfal	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Vese	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Máj	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Tüdő	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
Izom	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Petefészek	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Hasnyálmirigy	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Vörös csontvelő	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Csontképző sejtek	1,14000	0,01490	0,00030	1,15206	41
Bőr	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Lép	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Here	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Csecsemőmirigy	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Pajzsmirigy	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Húgyhólyagfal	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Méh	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Teljes test	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

¹Mivel a legtöbb vizsgált lágyrészben nem történt rádium-223 felvétel, ezen szervek esetében a teljes szervekre vonatkozó alfa-sugárzás dózisát nullának vették.

²LLI: vastagbél alsó szakasza

³ULI: vastagbél felső szakasza

A Xofigo-val végzett klinikai vizsgálatok során észlelt hematológiai mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága sokkal kisebb volt, amint azt a vörös csontvelőre számított elnyelt dózis alapján várták. Ez talán az alfa-részecskesugárzás térbeli eloszlásának tulajdonítható, amelynek eredményeképpen nem egyenletes a vörös csontvelőt érő sugárdózis.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Használat előtt ezt a gyógyszert szemrevételezéssel meg kell vizsgálni. A Xofigo egy átlátszó, színtelen oldat, és elszíneződés, részecskék megjelenése vagy a tartály sérülése esetén nem szabad használni.

A Xofigo használatra kész oldat, amelyet nem szabad hígítani, illetve bármilyen más oldattal keverni.

Minden injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Az adott betegnél alkalmazandó térfogatot az alábbiak alapján kell kiszámítani:

- A beteg testtömege (kg)
- Dózisszint (50 kBq/testtömegkilogramm)
- A készítmény radioaktivitásának koncentrációja (1000 kBq/ml) a referencia dátum időpontjában. A referencia dátum fel van tüntetve az injekciós üvegen és az ólomedény címkéjén.
- A bomlással kapcsolatos korrekciós tényező (DK), amely rádium-223 fizikai bomlásának tekintetében biztosít korrekciót. A DK tényezők táblázatát a (a betegtájékoztatót megelőző) könyvecske részeként, minden injekciós üveghez mellékelik.

A kimért térfogatban lévő radioaktivitást egy megfelelően kalibrált aktivitásmérővel kell ellenőrizni.

Egy adott betegnél alkalmazandó össztérfogatot az alábbiak alapján kell kiszámítani:

$$\text{Alkalmazandó térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{aktivitás (50 kBq/testtömegkilogramm)}}{\text{DK tényező} \times 1000 \text{ kBq/ml}}$$

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Algeta ASA
Kjelsåsveien 172 A
NO-0884 Oslo
Norvégia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÓLOMEDÉNY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofigo 1000 kBq/ml oldatos injekció
rádium ²²³Ra-diklorid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

rádium ²²³Ra-diklorid

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz, nátrium-citrát, nátrium-klorid, sósav. További tájékoztatásért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 ml

1000 kBq/ml 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

6,0 MBq/injekciós üveg 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tárolást a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozással összhangban kell végezni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

[Bayer logo]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/873/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xofigo 1000 kBq/ml oldatos injekció
rádium ²²³Ra-diklorid
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6 ml
6,0 MBq/injekciós üveg 12 órakor (közép-európai idő) referencia dátum: [NN/HH/ÉÉÉÉ]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK



[Bayer logo]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofigo 1000 kBq/ml oldatos injekció Rádium ²²³Ra-diklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnel ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, aki felügyeli majd az eljárást.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofigo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofigo Önnél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják a Xofigo-t Önnél alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofigo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofigo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer a rádium ²²³Ra-diklorid (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride) nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Xofigo-t előrehaladott, a kasztrációra nem reagáló prosztatákban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. Ez a prosztatának (dülmirigy, a hím szaporítószervek egy mirigye) egy olyan rákja, amely a férfihormon szintjének csökkentésére szolgáló kezelésre már nem reagál. A Xofigo-t csak abban az esetben használják, amikor a betegség áttért a csontra, de nem ismeretes, hogy áttért volna egyéb belső szervekre és tüneteket (pl. fájdalmat) okoz.

A Xofigo radioaktív anyagot, rádium-223-at tartalmaz, amely a csontban található kalciumot utánozza. A betegbe fecskendezve a rádium-223 eléri a csontot, ahova a rák áttért, és rövid hatótávolságú sugárzást (alfa-részecskék) bocsát ki, ami elpusztítja a környező daganatos sejteket.

2. Tudnivalók a Xofigo Önnél történő alkalmazása előtt

A Xofigo-t nem szabad beadni

Nincs olyan ismert állapot, amelyben nem adhatnak Önnel Xofigo-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofigo Önnel történő beadása előtt beszéljen kezelőorvosával

- A Xofigo alkalmazása az Ön vérésejt és a vérlemezke számának csökkenéséhez vezethet. **A kezelés megkezdése előtt, illetve minden további adag alkalmazása előtt kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet Önnel.** Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményétől függően, kezelőorvosa eldönti majd, hogy a kezelés megkezdhető, illetve folytatható-e, vagy el kell halasztani, illetve meg kell szakítani azt. Amennyiben Önnél **csökkent a vérésejt csontvelői termelődése**, például korábban kemoterápiát (más, a daganatsejtek elpusztítására használt gyógyszerek) és/vagy sugárkezelést kapott, magasabb kockázatnak lehet kitéve, és kezelőorvosa körültekintően fogja Önnel adni a Xofigo-t.

- ha daganata nagymértékben áttért a csontra, akkor nagyobb valószínűséggel csökkenhet a vérsejtjeinek és vérlemezkéinek száma, ezért kezelőorvosa körültekintően fogja Önnek adni a Xofigo-t.
- A kevés rendelkezésre álló adat nem mutatja, hogy a Xofigo-kezelés után kemoterápiát kapott betegek vérsejt termelésében jelentős különbség lenne a Xofigo-t nem kapottakhoz képest.
- Ha Ön kezeletlen **gerincvelő-kompresszióban** szenved, vagy ha valószínűnek tartják, hogy Önnél gerincvelő-kompresszió van kialakulóban (nyomás a gerincvelő idegeire, amelyet daganat vagy más károsodás is okozhat), akkor kezelőorvosa először hagyományos kezelést fog alkalmazni ennek a betegségnek a kezelésére, mielőtt megkezdene vagy folytatná a Xofigo-kezelést.
- Amennyiben Ön **csonttörést** szenved, akkor kezelőorvosa előbb rögzíteni fogja a törött csontot, mielőtt megkezdene vagy folytatná a Xofigo-kezelést.
- Nincs adat a Xofigo alkalmazásával kapcsolatban olyan betegeknél, akik **Crohn-betegségben** (a belek hosszan tartó, gyulladáshoz vezető betegsége), illetve **kolitisz ulcerózában** (a vastagbél hosszan tartó gyulladása) szenvednek. Mivel a Xofigo a széklettel ürül, ezért beleinek az akut gyulladása rosszabbodhat. Tehát, amennyiben ezekben a betegségekben szenved, kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy Ön kezelhető-e Xofigo-val.
- Ha biszfoszfonátokat szed vagy szedett, vagy a Xofigo-kezelést megelőzően kemoterápiában részesült, kérjük, tájékoztassa a kezelőorvosát. Az állkapocscsont elhalásának (elhalt szövet az állkapocs csontjában, amit döntően biszfoszfonátokkal kezelt betegeknél figyeltek meg) kockázata nem zárható ki (lásd 4. pont).
- A Xofigo hozzájárul az Ön teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú kumulatív sugárexpozíció fokozhatja a rákbetegség (különösképpen a csonttrák és a leukémia) illetve az örökletes rendellenességek kialakulásának kockázatát. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek Xofigo által kiváltott rákbetegséget.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Xofigo

Más gyógyszerekkel kölcsönhatási vizsgálatokat nem végeztek.

Amennyiben kalciumot, foszfátot és/vagy D-vitamint szed, úgy kezelőorvosa fontolóra veszi, hogy a Xofigo-kezelés előtt szükséges-e ideiglenesen abbahagynia ezen készítmények szedését.

Nincs adat a Xofigo és a kemoterápia (a rákos sejtek elpusztítására használt más gyógyszerek) egyidejű alkalmazásával kapcsolatban.

Az egyidejűleg alkalmazott Xofigo és kemoterápia tovább csökkentheti az Ön vérsejtszámát és vérlemezkészámát.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Terhesség és szoptatás

A Xofigo nem alkalmazható nőknél, továbbá tilos terhes, illetve terhességet feltételező, valamint szoptató nőknek adni.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Ha olyan nővel van szexuális kapcsolata, aki teherbe eshet, akkor javasolt, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a Xofigo-val végzett kezelés ideje alatt, illetve utána még 6 hónapig.

Termékenység

A Xofigo-ból származó sugárzás hatással lehet az Ön termékenységére. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával azzal kapcsolatban, hogy ez milyen hatással lehet Önre, különösképpen akkor, ha a jövőben gyermekvállalást tervez. A kezelés megkezdése előtt esetleg szüksége lehet tanácsadásra az ondósejtek konzerválásának lehetőségét illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem tartják valószínűnek, hogy a Xofigo befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofigo nátriumot tartalmaz

A beadandó térfogattól függően, ez a gyógyszer legfeljebb 54 mg per adag nátriumot tartalmazhat, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan fogják a Xofigo-t Önnél alkalmazni?

A Xofigo-hoz hasonló gyógyszerek alkalmazására, kezelésére és megsemmisítésére szigorú törvények vonatkoznak. Csak speciális, ellenőrzött területeken fogják alkalmazni. Ezt a készítményt csak olyan személyek fogják kezelni és Önnek beadni, akik képzettek és jogosultak az ilyen készítmények biztonságos alkalmazására. Ezek a személyek különleges gonddal fognak eljárni azért, hogy biztonságosan alkalmazzák ezt a gyógyszert, és tájékoztatni fogják Önt arról, hogy éppen mit csinálnak.

Az adag, amit kapni fog, az Ön testtömegétől függ. Az eljárást felügyelő orvos ki fogja számítani, hogy az Ön esetében mennyi Xofigo-t kell alkalmazni.

A Xofigo ajánlott adagja testtömegkilogrammonként 50 kBq (Becquerel, a radioaktivitás kifejezésére szolgáló mértékegység).

Nem szükséges az adag módosítása, ha Ön 65 éves vagy idősebb, illetve ha csökkent a vese- vagy májfunkciója.

A Xofigo beadása

A Xofigo-t lassan, az egyik vénájába helyezett injekciós tűn keresztül (intravénásan) fogják befecskendezni. Az injekció beadása előtt és után az egészségügyi szakember sóoldattal átöblíti az intravénás hozzáférést biztosító katétert vagy kanült.

Az eljárás időtartama

- A Xofigo-t 4 hetente egyszer adják, amíg összesen 6 injekciót nem kapott.
- Nem áll rendelkezésre adat a hat feletti Xofigo injekció alkalmazásának a biztonságosságáról és hatásosságáról.

A Xofigo beadása után

- A testnedvekkel (pl. elcseppent vizelet, széklet, hányadék, stb) érintkezésbe került anyagok, pl. ágytakaró kezelése során óvatosan kell eljárni. A Xofigo főleg a széklettel választódik ki. A kezelőorvos tájékoztatni fogja, ha bármilyen különleges óvintézkedést kell tennie, miután megkapta ezt a gyógyszert. Ha bármilyen kérdése van, lépjen kapcsolatba a kezelőorvossal.

Ha az előírtnál több Xofigo-t kapott

A túladagolás valószínűsége alacsony.

Ugyanakkor véletlenszerű túladagolás esetén kezelőorvosa megfelelő kiegészítő kezelést fog kezdeni, és ellenőrizni fogja Önnél a vörsejtek számának változását, továbbá figyelni fogja a gyomor-, bélrendszeri tünetek (pl. hasmenés, hányinger, hányás) megjelenését.

Ha bármilyen további kérdése van a Xofigo alkalmazásával kapcsolatban, kérjük, kérdezze az eljárást felügyelő orvost.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Xofigo-t kapott betegek körében előforduló **legsúlyosabb mellékhatások** az alábbiak:

- **a vérlemezék számának csökkenése** (trombocitopénia),
- **egy adott fehérvérsejt típus, a neutrofil számának csökkenése** (neutropénia, amely a fertőzések kialakulásának fokozottabb kockázatához vezethet).

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a kezelés megkezdése, valamint minden injekció előtt azért, hogy ellenőrizze a vérsejtek és vérlemezék számát (lásd még a 2. pontot).

Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha az alábbi tüneteket észleli, mivel ezek a trombocitopénia vagy neutropénia (lásd fent) jelei lehetnek:

- bármilyen **rendellenes véraláfutás megjelenése**,
- sérülés után a szokásosnál több **vérzés**,
- **láz**,
- vagy ha úgy tűnik, hogy sok **fertőzést** kap el.

A Xofigo-t kapott betegeknél **a leggyakoribb mellékhatások** (nagyon gyakori [10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet]) az alábbiak:

- **hasmenés, hányinger, hányás és trombocitopénia (a vérlemezék számának csökkenése).**

Az alábbiakban az egyéb lehetséges mellékhatások előfordulási valószínűségük szerint kerültek felsorolásra:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia)
- egy adott fehérvérsejt típus, a neutrofil számának csökkenése (neutropénia, amely a fertőzések kialakulásának fokozottabb kockázatához vezethet).
- a vörösvértestek és fehérvérsejtek, illetve a vérlemezék számának csökkenése (páncitopénia)
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrpír, fájdalom és duzzanat)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- egy adott fehérvérsejt típus, a limfociták számának csökkenése (limfopénia).

A Xofigo hozzájárul az Ön teljes, hosszú távú, kumulatív sugárexpozíciójához. A hosszú távú, kumulatív sugárexpozíció fokozhatja a rákbetegség (különösképpen a csonttrák és a leukémia) illetve az örökletes rendellenességek kialakulásának kockázatát. A legfeljebb három évig tartó követéses klinikai vizsgálatok során nem jelentettek a Xofigo által kiváltott rákbetegséget.

Amennyiben állkapcsában fájdalom, duzzanat vagy zsidbadás jelentkezik, „nehéz az állkapcsa” vagy kilazult egy foga, forduljon kezelőorvosához. Xofigo-val kezelt betegeknél előfordult állkapocs-oszteonekrózis (az állkapocs csontjában lévő szövetelhalás, ami döntően biszfoszfonáttal kezelt betegekben fordul elő). Minden ilyen esetet csak olyan betegeknél tapasztalták, akik a Xofigo-val egyidejűleg vagy azt megelőzően biszfoszfonátot (pl. zoledronsav) kaptak és a Xofigo-kezelést megelőzően kemoterápiában részesültek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézethez, 1372 Budapest, Postafiók 450, Magyarország és/vagy a weboldalon: www.ogyi.hu. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofigo-t tárolni?

Önnek nem kell majd tárolnia ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a szakorvos felelősségére, megfelelő helyiségben tárolják. A radiofarmakonok tárolása a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályokkal összhangban fog történni.

Az alábbi információk kizárólag szakorvosoknak szólnak.

A Xofigo-t tilos az injekciós üvegen és az ólomedényen feltüntetett lejárati idő után felhasználni.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Elszíneződés, részecskék megjelenésének vagy a tartály sérülésének észlelése esetén nem szabad a Xofigo-t használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofigo

- A készítmény hatóanyaga a ^{223}Ra -diklorid (rádium-223-diklorid, radium Ra 223 dichloride).

Milliliterenként 1000 kBq rádium-223-dikloridot tartalmaz, amely a referencia dátum alkalmával 0,53 ng rádium-223-nak felel meg.

Injekciós üvegenként 6 ml oldatot tartalmaz (6000 kBq rádium-223-diklorid a referencia dátum alkalmával).

- **Egyéb összetevők:** injekcióhoz való víz, nátrium-citrát, nátrium-klorid és sósav (a nátriummal kapcsolatos további információért lásd a 2 pont végét).

Milyen a Xofigo külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Xofigo egy átlátszó és színtelen oldatos injekció. Szürke klórbutil gumidugóval és alumínium zárólemezzel lezárt, színtelen injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üveg 6 ml oldatot tartalmaz. Ólomedényben tárolandó.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

Algeta ASA
Kjelsåsveien 172 A
NO-0884 Oslo
Norvégia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3 28 16 34 00

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A könyvecske legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 2013. november

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

A Xofigo teljes alkalmazási előírása letéphető formában megtalálható a nyomtatott betegtájékoztató végén a készítmény csomagolásában, és az a feladata, hogy az egészségügyi szakembereket további tudományos és gyakorlati információval lássa el ennek a radiofarmakonnak az alkalmazásával és felhasználásával kapcsolatban.