

## ▼ Xofigo (chlorid radnatý 223): nové obmedzenia používania v dôsledku zvýšeného rizika zlomenín a trendu k zvýšenej úmrtnosti

Vážená pani doktorka/ Vážený pán doktor/ Vážená zdravotníčka pracovníčka/ Vážený zdravotnícky pracovník,

po dohode spoločnosti Bayer AG s Európskou liekovou agentúrou (ďalej len EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chceme informovať o týchto skutočnostiach:

### *Zhrnutie*

- Použitie lieku Xofigo je spojené so zvýšeným rizikom zlomenín. V klinickom skúšaní skúmajúcom chlorid radnatý 223 (Xofigo) v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom u pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou kastrocačne rezistentnou rakovinou prostaty sa pozorovalo aj možné zvýšené riziko úmrtia.
- Rádium-223 sa má používať len ako monoterapia alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastrocačne rezistentnou rakovinou prostaty (mCRPC) so symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz s progredujúcim ochorením, po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej liečby mCRPC (okrem analógov LHRH) alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC.
- Rádium-223 je kontraindikované v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom.
- Rádium-223 sa neodporúča u pacientov s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz, u pacientov len s asymptomatickými kostnými metastázami a v kombinácii s inou systémovou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH. U pacientov s mierne symptomatickými kostnými metastázami sa má prínos liečby starostlivo posúdiť, či prevažuje nad rizikami.
- Pred začatím liečby rádiom-223 sa má posúdiť zdravotný stav kostí a východiskové riziko zlomenín a pozorne sledovať najmenej 24 mesiacov. Je potrebné zvážiť použitie bisfosfonátov alebo denosumabu.

### *Dôvody pre opatrnosť z hľadiska bezpečnosti*

Údaje z randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebo kontrolovaného klinického skúšania fázy III, (ERA-223) ukázali, že u pacientov, ktorým bolo podávané rádium-223 v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom (n = 401), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom (n = 405), bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín (28,6 % vs 11,4 %), znížený medián celkového prežívania (30,7 mesiaca vs 33,3 mesiaca, HR 1,195; 95 % interval spoľahlivosti (CI) 0,950 – 1,505; p = 0,13) a zvýšené riziko rádiologickej progresie ochorenia mimo kostí (HR 1,376 [95 % CI 0,972; 1,948], p = 0,07). Zistilo sa zvýšené riziko zlomenín, najmä u pacientov s anamnézou osteoporózy a u pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami. V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebo kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (ALSYMPCA) sa v podskupinách pacientov s menej ako 6 metastázami (HR pri rádiu-223 v porovnaní s placebo 0,901; 95 % CI [0,553 – 1,466], p = 0,674) , alebo s východiskovou hladinou celkovej alkalickéj fosfatázy (ALP) < 220 U/l (HR 0,823; 95 % CI 0,633 – 1,068; p = 0,142) nepreukázal štatisticky významný prínos liečby na celkové prežitie pacientov. Použitie rádia-223 sa u pacientov s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz neodporúča.

Vzhľadom na nedávno zistené riziko zlomenín, neistoty týkajúcej sa trendu k zvýšenej úmrtnosti a určité obavy z nerovnováhy týkajúcej sa progresie ochorenia mimo kostí, je indikácia rádia-223 obmedzená tak ako je uvedené vyššie.

U mierne symptomatických pacientov sa má prínos liečby pozorne posúdiť, či prevažuje nad rizikami vzhľadom na to, že pre prínos liečby bude pravdepodobne potrebná vysoká osteoblastická aktivita.

Predpokladá sa, že rádium-223 sa hromadí na miestach s vysokým kostným metabolizmom, ako sú miesta degeneratívneho ochorenia kostí (osteoporóza) alebo nedávnej (mikro-) fraktúry, čo zvyšuje riziko zlomenín. Ďalšie faktory, ako je súbežné užívanie steroidov, môžu ďalej zvyšovať riziko zlomenín. Pacienti s týmito rizikovými faktormi preto môžu mať vyššie riziko vzniku zlomenín.

Pred liečbou, počas liečby a po liečbe rádiom-223 sa má pozorne sledovať zdravotný stav kostí (napr. pomocou scintigrafie, denzitometrického vyšetrenia hustoty kostnej hmoty) a riziko zlomenín u pacientov (napr. osteoporóza, menej ako 6 kostných metastáz, lieky zvyšujúce riziko zlomenín, nízky index telesnej hmotnosti). Súbežným používaním bisfosfonátov alebo denosumabu sa zistilo, že u pacientov liečených rádiom-223 sa znižuje výskyt zlomenín. Pred začatím alebo obnovením liečby rádiom-223 sa preto majú zvážiť tieto preventívne opatrenia. U pacientov s vysokým východiskovým rizikom zlomenín sa má pozorne posúdiť prínos liečby oproti rizikám.

V dôsledku zvýšeného rizika zlomenín a možnej zvýšenej úmrtnosti pozorovaných pri podávaní rádia-223 v kombinácii s abiraterónom a prednizónom/prednizolónom zostáva táto trojkombinácia kontraindikovaná. Liečbu rádiom-223 sa okrem toho neodporúča začať počas prvých 5 dní po poslednej dávke abiraterónu a prednizónu/prednizolónu. Následná systémová liečba rakoviny sa nemá začať skôr ako 30 dní po poslednom podaní Xofiga.

Budú sa vykonávať ďalšie štúdie s cieľom bližšie charakterizovať účinnosť a bezpečnosť rádia-223, a najmä mechanizmy zodpovedné za zvýšené riziko zlomenín a možnú zvýšenú úmrtnosť pozorovanú v štúdií ERA-223.



### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby v súlade s národnými požiadavkami hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie spojené s používaním lieku Xofigo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### **Kontaktné údaje na držiteľa rozhodnutia o registrácii**

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, obráťte sa na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Bayer, spol. s r.o.

Twin City, blok A, Karadžičova 2, 811 09 Bratislava

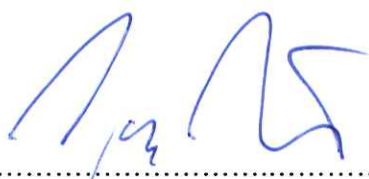
tel: + 421 2 592 13 111, fax +421 2 592 13 334

Nežiaduce účinky : +421 905 255 993 (krízová 24-hod linka); [pharmacovigilance.sk@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.sk@bayer.com)

Medicínske oddelenie: +421 2 592 13 341 (MUDr. Igor Novák); [igor.novak@bayer.com](mailto:igor.novak@bayer.com)

Kontaktné údaje na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii a podrobné informácie o tomto lieku sú taktiež uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa, ktoré sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>

S pozdravom,



.....  
**Bayer, spol. s r.o.**

MUDr. Igor Novák

Country Medical Director

Bayer HealthCare / Medical Department

Twin City, blok A, Karadžičova 2

811 09 Bratislava, Slovakia

Phone: +421 2 592 13 341

Cell: +421 915 918 298

e-mail: [igor.novak@bayer.com](mailto:igor.novak@bayer.com)