

06.08.2018 r.

▼ **Xofigo (dichlorek radu-223): nowe ograniczenia dotyczące stosowania z powodu zwiększonego ryzyka złamań i tendencji w kierunku zwiększonej śmiertelności**

Szanowni Państwo,

Bayer AG w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) przekazuje niniejszym następujące informacje:

Podsumowanie

- Stosowanie produktu leczniczego Xofigo, związane jest ze zwiększonym ryzykiem złamań. W badaniu klinicznym dichlorku radu-223 (produkt leczniczy Xofigo) w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem u pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, obserwowano również możliwe zwiększone ryzyko zgonu.
- Rad-223 należy stosować wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC.
- Rad-223 jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem.
- Rad-223 nie jest zalecany u pacjentów z małą ilością osteoblastycznych przerzutów do kości, u pacjentów z tylko bezobjawowymi przerzutami do kości oraz w skojarzeniu z systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH. U pacjentów, u których występują łagodne objawy przerzutów do kości, należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan zdrowia kości i wyjściowe ryzyko złamań oraz uważnie je monitorować przez co najmniej 24 miesiące od rozpoczęcia leczenia Xofigo. Należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub denozumabu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania fazy III (ERA-223) wykazały zwiększoną częstość występowania złamań (28,6% wobec 11,4%), zmniejszoną medianę całkowitego czasu przeżycia (30,7 miesiąca wobec 33,3 miesiąca; HR 1,195; 95% przedział ufności (CI) 0,950 - 1,505; $p=0,13$) oraz zwiększone ryzyko radiologicznej progresji innej niż kostna (HR 1,376 [95% CI 0,972; 1,948]; $p=0,07$) wśród pacjentów otrzymujących rad-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem ($n=401$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem ($n=405$). Obserwowano zwiększone ryzyko złamań, w szczególności u pacjentów z osteoporozą w wywiadzie oraz u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości. Nie można było wykazać statystycznie znamiennych korzyści z leczenia pod względem całkowitego czasu przeżycia w podgrupach pacjentów z mniej niż 6 przerzutami (HR dla radu-223 względem placebo 0,901; 95% CI [0,553 - 1,466]; $p=0,674$) lub wyjściową całkowitą aktywnością fosfatazy zasadowej (ALP) <220 U/l (HR 0,823 95% CI 0,633-1,068; $p=0,142$) w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (ALSYMPCA); stosowanie radu-223 nie jest zalecane u pacjentów z małą ilością osteoblastycznych przerzutów do kości.

W świetle nowo zidentyfikowanego ryzyka złamań, niepewności co do tendencji w kierunku zwiększonej śmiertelności oraz niepokojących kwestii dotyczących braku równowagi w zakresie progresji innej niż kostna wskazanie do stosowaniu radu-223 ograniczono jak wyżej.

U pacjentów, u których występują łagodne objawy, należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko, biorąc pod uwagę, że w celu osiągnięcia korzyści z leczenia może być wymagana duża aktywność osteoblastyczna.

Uważa się, że rad-223 akumuluje się w obszarach wysokiego obrotu kostnego, takich jak obszary zajęte przez chorobę zwyrodnieniową kości (osteoporoza) lub niedawne (mikro-)złamania, zwiększając ryzyko złamań. Inne czynniki, takie jak jednoczesne stosowanie steroidów, również mogą zwiększać ryzyko złamań. Z tego powodu u pacjentów z powyższymi czynnikami ryzyka może występować większe ryzyko złamań.

Przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia radem-223 należy uważnie monitorować stan kości (np. za pomocą scyntygrafii, pomiaru gęstości mineralnej kości) oraz ryzyko złamań u pacjentów (np. osteoporoza, mniej niż 6 przerzutów do kości, leki zwiększające ryzyko złamań, mały indeks masy ciała). Wykazano, że jednoczesne stosowanie bisfosfonianów lub denozumabu zmniejsza częstość występowania złamań u pacjentów leczonych radem-223. Z tego względu przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia radem-223 należy rozważyć takie środki zapobiegawcze. U pacjentów z dużym wyjściowym ryzykiem złamań należy dokładnie rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka.

Z powodu zwiększonego ryzyka złamań i możliwej zwiększonej śmiertelności obserwowanej podczas stosowania radu-223 z abirateronem i prednizonem/prednizolonem, takie potrójne leczenie skojarzone jest przeciwwskazane. Ponadto nie zaleca się rozpoczynania stosowania radu-223 w ciągu pierwszych 5 dni od podania ostatniej dawki abirateronu i prednizonu/prednizolonu. Kolejnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego nie należy rozpoczynać przez co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Xofigo.

Zostaną przeprowadzone kolejne badania w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania radu-223, w szczególności mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko złamań i możliwą zwiększoną śmiertelność zgłaszaną w badaniu ERA-223.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Zgłaszanie działań niepożądanych umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 ChPL.

Kontakt z firmą

Bayer Sp. z o. o.

Al. Jerozolimskie 158

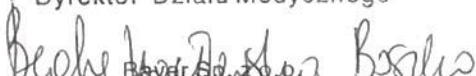
02-326 Warszawa

Tel: (+48 22) 572 35 00

Fax: (+48 22) 572 35 55

www.bayer.com.pl

~~Z. powiódz~~ Beata Kozłowska-Boszko
Dyrektor Działu Medycznego



Bayer Sp. z o. o.
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa

tel. 0-22/5723843, fax 0-22/5723850

Beata Kozłowska-Boszko

Dyrektor Działu Medycznego

Bayer Sp. z o.o.