



16. kolovoza 2018.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima primjene lijeka Xofigo (radij-223 diklorid) zbog povećanog rizika od prijeloma i trenda povećanja smrtnosti**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove Bayer AG želi Vas informirati o sljedećem:

### **Sažetak**

- Primjena lijeka Xofigo povezana je s povećanim rizikom od prijeloma. Moguće povećanje rizika od smrti je također opaženo u kliničkom ispitivanju radija-223 diklorida (Xofigo) u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u bolesnika s asimptomatskim ili blago simptomatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju.
- Radij-223 se smije primjenjivati samo u monoterapiji ili u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC,) i simptomatskim koštanim metastazama, a bez poznatih visceralnih metastaza, koji je u progresiji nakon najmanje dvije prethodne linije sistemske terapije za mCRPC (osim analoga LHRH) ili nije pogodan za liječenje bilo kojom dostupnom sistemskom terapijom za mCRPC.
- Radij-223 je kontraindiciran u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom.
- Radij-223 se ne preporučuje u bolesnika s malim brojem osteoplastičnih koštanih metastaza, u bolesnika sa samo asimptomatskim koštanim metastazama i u kombinaciji s drugim sistemskim terapijama za liječenje raka osim analoga LHRH. U bolesnika s blagim simptomima treba pažljivo procijeniti nadilazi li korist liječenja rizike.
- Prije početka liječenja potrebno je procijeniti zdravstveni status kostiju i početni rizik od prijeloma te ih pažljivo pratiti tijekom najmanje 24 mjeseca. Treba razmotriti primjenu bisfosfonata ili denosumaba.

### **Dodatne informacije**

Podaci iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze III (ERA-223) pokazali su da postoji povećana incidencija prijeloma (28,6% naspram 11,4%), smanjenje medijana ukupnog preživljenja (30,7 mjeseci naspram 33,3 mjeseca, HR 1,195; 95% interval pouzdanosti (CI)



0,950 - 1,505;  $p=0,13$ ) te povećan rizik od radiološki potvrđene progresije izvan kostiju (HR 1,376 [95% CI 0,972; 1,948];  $p=0,07$ ) u bolesnika koji su primali radij-223 u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom ( $n=401$ ) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom ( $n=405$ ). Zabilježen je povećan rizik od prijeloma, osobito u bolesnika s osteoporozom u anamnezi i u bolesnika s manje od 6 koštanih metastaza. U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (ALSYMPCA) nije dokazana statistički značajna korist liječenja za ukupno preživljenje u podskupinama bolesnika s manje od 6 metastaza (HR za radij-223 prema placebo 0,901; 95% CI [0,553 - 1,466];  $p=0,674$ ) ili s početnom vrijednošću ukupne alkalne fosfataze (ALP)  $< 220$  U/l (HR 0,823 95% CI 0,633-1,068;  $p=0,142$ ); primjena radija-223 se ne preporučuje u bolesnika s malim brojem osteoblastičnih koštanih metastaza.

U svjetlu novootkrivenog rizika od prijeloma, nesigurnosti u pogledu trenda porasta smrtnosti i zabrinutost u vezi nesrazmjera progresije izvan kostiju, indikacija za radij-223 ograničena je kako je navedeno iznad.

U bolesnika s blagim simptomima treba se pažljivo procijeniti nadilazi li korist liječenja rizike, s obzirom da je za korist liječenja vjerojatno potrebna velika osteoblastička aktivnost.

Vjeruje se da se radij-223 nakuplja na mjestima intenzivne koštane pregradnje kao što su mjesta degenerativne bolesti kostiju (osteoporoze) ili nedavnih (mikro)fraktura te tako povećava rizik od prijeloma. Ostali čimbenici, kao što je istodobna primjena steroida, mogu dodatno povećati rizik od prijeloma. Zbog toga bolesnici s ovim čimbenicima rizika mogu imati veći rizik od prijeloma.

Prije, tijekom i nakon liječenja radijem-223 potrebno je pažljivo pratiti koštani status (npr. scintigrafijom, mjerenjem mineralne gustoće kostiju) i rizik od prijeloma u bolesnika (npr. prisutnost osteoporoze, manje od 6 koštanih metastaza, lijekovi koji povećavaju rizik od prijeloma, nizak indeks tjelesne težine). Uočeno je da istodobna primjena bisfosfonata ili denosumaba smanjuje učestalost prijeloma u bolesnika liječenih radijem-223. Zbog toga uvođenje takvih preventivnih mjera treba razmotriti prije početka ili nastavka liječenja radijem-223. U bolesnika s visokim početnim rizikom od prijeloma pažljivo procijenite korist liječenja u odnosu na rizike.

Zbog povećanog rizika od prijeloma i moguće povećane smrtnosti uočenih pri istodobnoj primjeni radija-223 s abirateronom i prednizonom/prednizolonom, ova trojna kombinacija ostaje kontraindicirana. Dodatno se ne preporučuje uvoditi radij-223 u prvih 5 dana nakon posljednje doze abiraterona i prednizona/prednizolona. Sljedeća sistemska terapija za liječenje raka ne smije se započeti tijekom najmanje 30 dana od posljednje primjene lijeka Xofigo.

Provest će se daljnja ispitivanja kako bi se bolje opisala djelotvornost i sigurnost primjene radija-223 te osobito mehanizmi odgovorni za povećan rizik od prijeloma te moguću povećanu smrtnost koji su zabilježeni u ispitivanju ERA-223.

### ***Poziv na prijavljivanje nuspojava***

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime



se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijave putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojave vidjeti dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka.

#### ***Kontakt podaci nositelja odobrenja***

Za više informacija obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja Bayer AG:

Bayer d.o.o.  
Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska  
e-mail: [medical.croatia@bayer.com](mailto:medical.croatia@bayer.com)  
tel: 01/6599 900

S poštovanjem,

Ana-Marija Lukenda, dr.med.  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju Bayer d.o.o.



**BAYER** d.o.o.<sup>9</sup>  
ZAGREB  
Radnička cesta 80