

Datum: 6. 8. 2018

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **[<sup>223</sup>Ra]radijev klorid (Xofigo ▼): nove omejitve uporabe zaradi povečanega tveganja za zlome kosti in trenda povečane smrtnosti**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), vas podjetje Bayer AG obvešča o naslednjem:

#### **Povzetek**

- Uporaba zdravila Xofigo je povezana s povečanim tveganjem za zlome kosti. V kliničnem preskušanju z [<sup>223</sup>Ra]radijevim kloridom (zdravilo Xofigo) v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom pri bolnikih z asimptomatskim ali blago simptomatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, so opazili tudi možno povečanje tveganja za smrt.
- [<sup>223</sup>Ra]radij se sme uporabljati samo kot monoterapija ali v kombinaciji z analogom luteinizirajoč hormon sproščajočega hormona (LHRH) za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC), simptomatskimi metastazami v kosteh in brez znanih metastaz v notranjih organih, pri napredovali bolezni po najmanj dveh predhodnih linijah sistemskega zdravljenja mCRPC (brez analogov LHRH) ali bolnikov, ki niso primerni za katero koli sistemsko zdravljenje mCRPC, ki je na voljo.
- Uporaba [<sup>223</sup>Ra]radija v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom je kontraindicirana.
- Uporabe [<sup>223</sup>Ra]radija se ne priporoča pri bolnikih z malo osteoblastnimi metastazami v kosteh, pri bolnikih s samo asimptomatskimi metastazami v kosteh in v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravili za

zdravljenje raka razen z analogi LHRH. Pri bolnikih z blago obliko simptomatskih metastaz v kosteh je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja.

- Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti zdravstveno stanje kosti in izhodiščno tveganje za zlome kosti ter jih skrbno spremljati najmanj 24 mesecev. Treba je razmisliti o uporabi bisfosfonatov ali denozumaba.

### **Dodatne informacije glede varnosti**

Podatki iz randomiziranega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja faze III (ERA-223), so pokazali povečano incidenco zlomov kosti (28,6 % proti 11,4 %), zmanjšanje mediane celokupnega preživetja (30,7 meseca proti 33,3 meseca; razmerje ogroženosti 1,195; 95-% interval zaupanja (IZ) 0,950 – 1,505,  $p = 0,13$ ) in povečano tveganje za radiološko napredovanje bolezni v nekostne strukture (razmerje ogroženosti 1,376 [95% IZ 0,972; 1,948],  $p = 0,07$ ) med bolniki, ki so prejeli  $^{223}\text{Ra}$ radij v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom ( $n = 401$ ), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom ( $n = 405$ ). Ugotovljeno je bilo povečano tveganje za zlome kosti, zlasti pri bolnikih z anamnezo osteoporoze in pri bolnikih z manj kot 6 metastazami v kosteh. V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (ALSYMPCA) ni bilo mogoče dokazati koristi zdravljenja v smislu statistično pomembnega celokupnega preživetja pri podskupinah bolnikov z manj kot 6 metastazami (razmerje ogroženosti za  $^{223}\text{Ra}$ radij v primerjavi s placebom 0,901; 95-% IZ [0,553 - 1,466],  $p = 0,674$ ) ali izhodiščno celokupno vrednostjo alkalne fosfataze (ALP)  $< 220$  enot/l (razmerje ogroženosti 0,823; 95-% IZ [0,633 - 1,068],  $p = 0,142$ ); zato se pri bolnikih z malo osteoblastnimi metastazami v kosteh uporaba  $^{223}\text{Ra}$ radija ne priporoča.

Glede na novo ugotovljeno tveganje za zlome kosti, negotovosti glede trenda povečane smrtnosti in pomislekov glede napredovanja bolezni v nekostne strukture, je indikacija za uporabo  $^{223}\text{Ra}$ radija omejena, kot je navedeno zgoraj.

Pri blago simptomatskih bolnikih je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati, da bo za korist zdravljenja verjetno potrebna visoka osteoblastna aktivnost.

$^{223}\text{Ra}$ radij se verjetno kopiči na mestih, kjer je presnova kosti velika, t.j. na mestih degenerativne kostne bolezni (osteoporoza) ali nedavnega (mikro-) zloma, kar

povečuje tveganje za zlome kosti. Tveganje za zlome kosti lahko še dodatno povečajo tudi drugi dejavniki, kot je sočasna uporaba steroidov. Zato imajo bolniki s temi dejavniki tveganja lahko večje tveganje za zlome kosti.

Pred, med in po zdravljenju z [<sup>223</sup>Ra]radijem je treba skrbno spremljati stanje kosti (npr. s scintigrafijo, merjenjem mineralne kostne gostote) in tveganje za zlome kosti pri bolnikih (npr. osteoporoza, manj kot 6 metastaz v kosteh, zdravila, ki povečujejo tveganje za zlome kosti, nizek indeks telesne mase). Ugotovili so, da sočasna uporaba bisfosfonatov ali denozumaba zmanjšuje incidenco zlomov kosti pri bolnikih, ki se zdravijo z [<sup>223</sup>Ra]radijem. Zato je treba pred začetkom zdravljenja ali pred ponovnim zdravljenjem z [<sup>223</sup>Ra]radijem razmisliti o takih preventivnih ukrepih. Pri bolnikih z visokim izhodiščnim tveganjem za zlome kosti skrbno pretehtajte razmerje koristi in tveganja zdravljenja.

Zaradi opaženega povečanega tveganja za zlome kosti in morebitne povečane smrtnosti pri uporabi [<sup>223</sup>Ra]radija v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom, ostaja ta trojna kombinacija kontraindicirana. Poleg tega začetek uporabe [<sup>223</sup>Ra]radija ni priporočljiv v prvih petih dneh po zadnjem odmerku abiraterona in prednizona/prednizolona. Z naknadnim sistemskim zdravljenjem raka ne smete začeti najmanj 30 dni po zadnjem dajanju zdravila Xofigo.

Izvedene bodo nadaljnje študije, s katerimi bomo nadalje opredelili učinkovitost in varnost [<sup>223</sup>Ra]radija in zlasti mehanizme, ki so odgovorni za povečano tveganje za zlome kosti in morebitno povečano tveganje smrtnosti, o katerih so poročali v študiji ERA-223.

### **Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Xofigo, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

### **Kontaktne podatke**

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij o zdravilu, se lahko obrnete na:

Bayer d. o. o.  
Bravničarjeva 13  
1000 Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 58 14 400  
Faks: +386 (0)1 58 14 403  
Elektronska pošta: [mi.slovenia@bayer.com](mailto:mi.slovenia@bayer.com)

S spoštovanjem,

### **Bayer d.o.o.**

Lucija Zlodi Gošnik, mag. farm.  
vodja medicinskega oddelka