

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

06. srpen 2018

### ▼ **Xofigo® (radium-223 dichlorid): Nová omezení použití v důsledku zvýšeného rizika fraktur a tendence ke zvýšené úmrtnosti**

**Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,**

společnost Bayer AG si Vás dovoluje ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky informovat o následujících skutečnostech:

#### **Souhrn**

- Používání přípravku Xofigo® souvisí se zvýšeným rizikem fraktur. V klinickém hodnocení zkoumajícím radium-223 dichlorid (Xofigo®) v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem u pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty bylo rovněž pozorováno potenciálně zvýšené riziko úmrtí.
- Radium-223 se má používat výhradně v monoterapii nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz, jejichž stav progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.
- Radium-223 je kontraindikováno v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem.
- Radium-223 se nedoporučuje u pacientů s nízkým počtem osteoblastických kostních metastáz, u pacientů s pouze asymptomatickými kostními metastázami a v kombinaci s dalšími přípravky systémové léčby karcinomu jinými než analogy LHRH. U pacientů s mírně symptomatickými kostními metastázami je třeba pečlivě zvážit, zda přínos léčby převažuje možná rizika.
- Před zahájením léčby je třeba vyhodnotit stav kostí a výchozí riziko fraktur a tyto aspekty pak důkladně sledovat po dobu nejméně 24 měsíců. Rovněž je třeba zvážit použití bisfosfonátů nebo denosumabu.

## **Zdůvodnění obav souvisejících s bezpečností**

Údaje z randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení fáze III (ERA-223) ukázaly zvýšenou incidenci fraktur (28,6 % vs. 11,4 %), celkové snížení střední doby přežití (30,7 měsíce vs. 33,3 měsíce, HR 1,195, 95% interval spolehlivosti (CI) [0,950–1,505],  $p=0,13$ ) a zvýšené riziko mimokostní radiologické progresse (HR 1,376, [95% CI 0,972, 1,948],  $p=0,07$ ) u pacientů, jimž bylo podáváno radium-223 v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem ( $n=401$ ), ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem ( $n=405$ ). Zjištěno bylo i zvýšené riziko fraktur, zejména u pacientů s osteoporózou ve zdravotní anamnéze a u pacientů s méně než 6 kostními metastázami. V randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (ALSYMPCA) nebylo možno u podskupin pacientů s méně než 6 metastázami (HR pro radium-223 vs. placebo 0,901; 95% CI [0,553–1,466],  $p=0,674$ ) nebo s celkovou hladinou alkalické fosfatázy (ALP) na začátku léčby  $<220$  U/l (HR 0,823; 95% CI [0,633–1,068],  $p=0,142$ ) prokázat statisticky významný přínos léčby pro celkové přežití. Použití radia-223 se u pacientů s nízkým počtem osteoblastických kostních metastáz nedoporučuje.

Vzhledem k nově identifikovanému riziku fraktur, nejistotě ve vztahu k tendenci ke zvýšené úmrtnosti a obavám souvisejícím s nerovnováhou mimokostní progresse se indikace radia-223 omezují na použití uvedená výše.

U mírně symptomatických pacientů je třeba přínos léčby pečlivě posoudit tak, aby přínos převažoval možná rizika, uvážíme-li, že k zajištění přínosu léčby bude pravděpodobně nutná vysoká aktivita osteoblastů.

Předpokládá se, že radium-223 se akumuluje v místech s vysokým kostním metabolismem, jako jsou místa degenerativního onemocnění kostí (osteoporóza) nebo s nedávnou (mikro-)frakturou, kde je zvýšené riziko fraktur. Riziko fraktury mohou dále zvyšovat jiné faktory, jako je souběžné užívání steroidů. Pacienti s těmito rizikovými faktory mohou být vystaveni vyššímu riziku fraktur.

Před léčbou radiem-223, během léčby a po jejím ukončení je třeba důkladně sledovat stav kostí (např. pomocí scintigrafie nebo měření kostní denzity) a riziko fraktur u pacientů (např. osteoporóza, méně než 6 kostních metastáz, léčiva zvyšující riziko fraktur, nízký index tělesné hmotnosti). Bylo zjištěno, že souběžné používání bisfosfonátů nebo denosumabu snížilo u pacientů léčených radiem-223 výskyt fraktur. Před zahájením nebo znovuzahájením léčby radiem-223 je tedy třeba tato preventivní opatření zvážit. U pacientů s vysokým rizikem fraktur na začátku léčby je třeba pečlivě zvážit přínos léčby oproti možným rizikům.

V důsledku zvýšeného rizika fraktur a potenciálně zvýšené úmrtnosti pozorované při kombinaci radia-223 s abirateronem a prednisonem/prednisolonem zůstává tato trojkombinace i nadále kontraindikována. Kromě toho se nedoporučuje, aby se léčba radiem-223 zahajovala během prvních 5 dní od poslední dávky abirateronu a prednisonu/prednisolonu. Následná systémová léčba karcinomu se nemá zahajovat po dobu nejméně 30 dní od posledního podání přípravku Xofigo®.

Za účelem dalšího prozkoumání charakteristik účinnosti a bezpečnosti radia-223, zejména mechanismu zodpovědného za zvýšené riziko fraktur a možné zvýšené úmrtnosti hlášené ve studii ERA-223, budou provedeny další studie.

## Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

## Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se prosím obraťte na zástupce držitele rozhodnutí o registraci: BAYER s.r.o. Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5 - Stodůlky

Nežádoucí účinky: Tel. +420 266 101 111, (Dr. Filip Zemek Ph.D.)  
[pharmacovigilance.czech@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.czech@bayer.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 266 101 988 (MUDr. Emanuel Filo), [emanuel.filo@bayer.com](mailto:emanuel.filo@bayer.com)

Kontaktní údaje na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci a další informace o výše uvedeném léčivém přípravku jsou rovněž uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci, které jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

S pozdravem,

MUDr. Magdalena Cook  
Country Medical Director