

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xofigo 1.100 kBq/ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

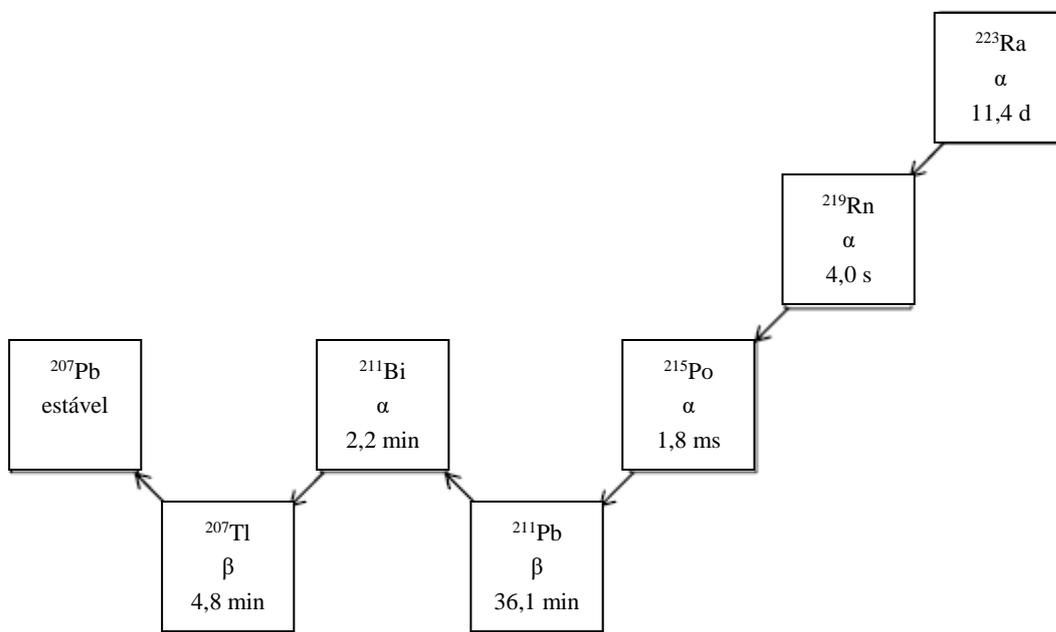
Cada ml de solução contém 1.100 kBq de dicloreto de rádio Ra 223 (dicloreto de rádio-223), correspondendo a 0,58 ng de rádio-223 na data de referência. O rádio está presente na solução como ião livre.

Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de solução (6,6 MBq de dicloreto de rádio-223 na data de referência).

O rádio-223 é um emissor de partículas alfa com uma semivida de 11,4 dias. A atividade específica do rádio-223 é de 1,9 MBq/ng.

O decaimento em seis fases do rádio-223 em chumbo-207 processa-se através de isótopos-filhos de curta duração e é acompanhado por várias emissões alfa, beta e gama com diferentes energias e probabilidades de emissão. A fração de energia emitida a partir do rádio-223 e dos seus isótopos-filhos sob a forma de partículas alfa é de 95,3% (intervalo de energia de 5,0 - 7,5 MeV). A fração emitida sob a forma de partículas beta é de 3,6% (as energias médias correspondem a 0,445 MeV e 0,492 MeV) e a fração emitida sob a forma de radiação gama é de 1,1% (intervalo de energia de 0,01 - 1,27 MeV).

**Figura 1: Cadeia de decaimento do rádio-223 com semividas físicas e modo de decaimento:**



### Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 0,194 mmol (equivalente a 4,5 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução isotónica límpida, incolor com um pH entre 6,0 e 8,0.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Xofigo em monoterapia ou em associação com análogo da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da próstata resistente à castração metastático (CPRCm), com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, em progressão após pelo menos duas linhas de terapêutica sistémica anteriores para CPRCm (que não análogos da LHRH) ou inelegíveis para qualquer tratamento sistémico disponível para o CPRCm (ver secção 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Xofigo apenas deve ser administrado por pessoas autorizadas a manusear radiofármacos, em ambientes clínicos específicos para o efeito (ver secção 6.6) e após avaliação do doente por um médico qualificado.

##### Posologia

O regime posológico de Xofigo é uma atividade de 55 kBq por kg de peso corporal, administrada em intervalos de 4 semanas até perfazer 6 injeções.

A segurança e eficácia para além de 6 injeções com Xofigo não foram estudadas.

Para informação detalhada sobre o cálculo do volume a ser administrado, ver secção 12.

##### Populações especiais

###### *Idosos*

No estudo de fase III não se observaram diferenças globais na segurança ou eficácia entre doentes idosos (com idade  $\geq 65$  anos) e doentes mais jovens (com idade  $< 65$  anos).

Não se consideram necessários ajustes posológicos em doentes idosos.

###### *Compromisso hepático*

A segurança e eficácia de Xofigo não foram estudadas em doentes com afeção hepática.

Como o rádio-223 nem é metabolizado pelo fígado, nem eliminado através da biliar, não se espera que a afeção hepática afete a farmacocinética do dicloreto de rádio-223.

Não se consideram necessários ajustes posológicos em doentes com afeção hepática.

###### *Compromisso renal*

No estudo clínico de fase III, não se observaram diferenças relevantes na segurança ou eficácia entre doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina [CLCR]: 50 a 80 ml/min) e doentes com função renal normal. Existem dados limitados para doentes com compromisso renal moderado (CLCR: 30 a 50 ml/min). Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal grave (CLCR  $< 30$  ml/min) ou com doença renal em fase terminal.

Contudo, como a excreção na urina é mínima e a principal via de eliminação é através das fezes, não se espera que o compromisso renal afete a farmacocinética do dicloreto de rádio-223.

Não se consideram necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

###### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Xofigo na população pediátrica, na indicação de carcinoma da próstata.

## Modo de administração

Xofigo é para uso por via intravenosa. Tem de ser administrado por injeção lenta (geralmente até 1 minuto).

A via ou cânula de acesso intravenoso tem de ser irrigada com solução injetável isotónica de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes e após a injeção de Xofigo.

Para instruções adicionais sobre a utilização do medicamento, ver secções 6.6 e 12.

### **4.3 Contraindicações**

Xofigo está contraindicado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Associação com abiraterona e prednisona/prednisolona ou com terapêuticas sistémicas do cancro que não análogos LHRH

Uma análise interina de um ensaio clínico em doentes não submetidos previamente a quimioterapia, com carcinoma da próstata resistente à castração assintomático ou ligeiramente sintomático e progressão da doença com metástases ósseas revelou um risco aumentado de fraturas e uma tendência para o aumento da mortalidade nos doentes tratados com Xofigo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona em comparação com os doentes tratados com placebo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona (ver secção 5.1).

Assim, Xofigo está contraindicado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona (ver secção 4.3).

A segurança e eficácia de Xofigo em associação com terapêuticas do cancro que não análogos LHRH não foram estabelecidas; é possível um aumento do risco de mortalidade e fraturas. Por conseguinte, não é recomendada a associação de rádio-223 com outras terapêuticas sistémicas do cancro que não análogos LHRH.

Os dados sobre um período de segurança após o qual Xofigo pode ser administrado a seguir ao tratamento com acetato de abiraterona em associação com prednisona/prednisolona e vice-versa são limitados. Com base na semivida de eliminação de Xofigo e abiraterona, recomenda-se que o tratamento subsequente com Xofigo não seja iniciado durante, pelo menos, 5 dias após a última administração do acetato de abiraterona em associação com prednisona/prednisolona. O subsequente tratamento sistémico do cancro não deve ser iniciado durante, pelo menos, 30 dias após a última administração de Xofigo.

#### Tratamento de doentes com metástases ósseas assintomáticas ou ligeiramente sintomáticas

Observou-se um aumento do risco de morte e fraturas num estudo clínico em que Xofigo foi adicionado ao acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona em doentes com cancro da próstata resistente à castração assintomático ou ligeiramente sintomático.

O benefício do tratamento com Xofigo em adultos com cancro da próstata resistente à castração e apenas metástases ósseas assintomáticas não foi estabelecido. Por conseguinte, a utilização de Xofigo não é recomendada para o tratamento de adultos com cancro da próstata resistente à castração e apenas metástases ósseas assintomáticas. Em adultos com cancro da próstata resistente à castração e metástases ósseas ligeiramente sintomáticas, o benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado a fim de ponderar os riscos considerando que é provável que seja necessária uma elevada atividade osteoblástica para benefício do tratamento (ver secção 5.1).

### Doentes com um nível baixo de metástases ósseas osteoblásticas

Em estudos clínicos, os doentes com menos de 6 metástases ósseas apresentaram um aumento do risco de fraturas e não tinham um benefício de sobrevivência estatisticamente significativo. Uma análise por subgrupo pré-especificado também demonstrou que a sobrevivência global não foi significativamente melhorada com uma ALP total < 220 U/l. Por conseguinte, em doentes com um nível baixo de metástases ósseas osteoblásticas não se recomenda a utilização de rádio-223 (ver secção 5.1).

### Mielosupressão

Foram notificados casos de mielosupressão, especialmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e pancitopenia, em doentes tratados com Xofigo (ver secção 4.8).

Por conseguinte, a avaliação hematológica dos doentes deve ser realizada no início do tratamento e antes de cada dose de Xofigo. Antes da primeira administração, a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , a contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$  e a hemoglobina  $\geq 10,0$  g/dl. Antes das administrações subsequentes, a CAN deve ser  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  e a contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Caso não ocorra recuperação destes valores num período de 6 semanas após a última administração de Xofigo apesar da instituição de um tratamento padrão, o tratamento subsequente com Xofigo só deverá continuar após uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco.

Os doentes com evidência de compromisso da reserva de medula óssea, por exemplo, após tratamento anterior com quimioterapia com citotóxicos e/ou radiações (EBRT) ou os doentes com carcinoma da próstata com infiltrações difusas avançadas do osso (EOD4; “superscan”), devem ser tratados com precaução. Foi observada incidência aumentada de reações adversas hematológicas, tais como neutropenia e trombocitopenia, nestes doentes, durante um estudo de fase III (ver secção 4.8).

A eficácia e segurança de quimioterapia com citotóxicos efetuada após o tratamento com Xofigo não foram estabelecidas. Os dados disponíveis limitados indicam que os doentes que receberam quimioterapia após o tratamento com Xofigo tiveram um perfil hematológico semelhante comparativamente aos doentes que receberam quimioterapia após o placebo (ver também secção 5.1).

### Doença de Crohn e colite ulcerosa

A segurança e eficácia de Xofigo em doentes com doença de Crohn e com colite ulcerosa não foram estudadas. Devido à excreção fecal de Xofigo, a radiação pode conduzir ao agravamento da doença inflamatória do intestino aguda. Xofigo apenas deve ser administrado a doentes com doença inflamatória do intestino aguda após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco.

### Compressão da medula espinal

Em doentes com compressão da medula espinal iminente ou estabelecida não tratada, o tratamento padrão deve ser concluído, como clinicamente indicado, antes de se iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo.

### Fraturas ósseas

Xofigo aumenta o risco de fraturas ósseas. Num estudo clínico, a adição de Xofigo ao acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona aumentou a incidência de fraturas aproximadamente três vezes no braço de Xofigo (ver secções 4.8 e 5.1). Verificou-se um aumento do risco de fraturas especialmente em doentes com antecedentes médicos de osteoporose e em doentes com menos de 6 metástases ósseas. Crê-se que Xofigo se acumula nos locais de elevada remodelação óssea, tais como locais de doença óssea degenerativa (osteoporose) ou (micro-)fratura recente, aumentando o risco de fraturas. Outros fatores, tais como a utilização concomitante de esteroides, podem aumentar ainda mais o risco de fraturas.

Antes de iniciar o rádio-223, o estado ósseo (p. ex., mediante cintigrafia, medição da densidade mineral óssea) e o risco basal de fraturas dos doentes (p. ex., osteoporose, menos de 6 metástases ósseas, medicação que aumente o risco de fraturas, baixo índice de massa corporal) devem ser cuidadosamente avaliados e

monitorizados atentamente durante, pelo menos, 24 meses. Devem ser consideradas medidas preventivas, tais como a utilização de bifosfonatos ou denosumab, antes de iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo (ver secção 4.8). Em doentes com um risco de fraturas basal elevado, o benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado a fim de ponderar o risco. Em doentes com fraturas ósseas, deve efetuar-se a estabilização ortopédica das fraturas antes de se iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo.

#### Osteonecrose do maxilar

Nos doentes tratados com bifosfonatos e Xofigo, não pode ser excluído um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose do maxilar (ONM). No estudo de fase III, foram notificados casos de ONM em 0,67% dos doentes (4/600) no braço com Xofigo em comparação a 0,33% dos doentes (1/301) no braço com placebo. No entanto, todos os doentes com ONM foram também expostos, prévia ou concomitantemente, a bifosfonatos (por exemplo, ácido zoledrónico) e a quimioterapia prévia (por exemplo, docetaxel).

#### Neoplasias malignas secundárias

Xofigo contribui para a exposição global cumulativa a longo prazo dos doentes à radiação. Desta forma, a exposição à radiação cumulativa a longo prazo pode estar associada a um risco acrescido de carcinoma e de defeitos hereditários. Em particular, o risco de osteossarcoma, síndrome mielodisplásica e leucemias pode estar aumentado. Não foram notificados casos de carcinoma induzido por Xofigo em ensaios clínicos com período de seguimento até três anos.

#### Toxicidade gastrointestinal

Xofigo aumenta a incidência de diarreia, náuseas e vómitos (ver secção 4.8) o que pode resultar em desidratação. A ingestão oral e o estado dos fluidos dos doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se tiverem diarreia grave ou persistente, náuseas, vómitos. Os doentes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação ou hipovolemia devem ser prontamente tratados.

#### Excipientes com efeito conhecido

Dependendo do volume administrado, este medicamento pode conter até 2,35 mmol (54 mg) de sódio por dose, equivalente a 2,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos de interação.

Uma vez que não se podem excluir interações com cálcio e fosfato, deve-se considerar suspender a suplementação com estas substâncias e/ou Vitamina D alguns dias antes de iniciar o tratamento com Xofigo.

A quimioterapia concomitante com Xofigo pode ter efeitos aditivos sobre a mielossupressão (ver secção 4.4). A segurança e eficácia da quimioterapia concomitante com Xofigo não foram estabelecidas.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Contraceção em homens

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com Xofigo.

Devido aos efeitos potenciais sobre a espermatogénese associados à radiação, os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento com Xofigo.

## Gravidez e amamentação

Xofigo não é indicado em mulheres. Xofigo não é indicado para utilização em mulheres que estão ou podem estar grávidas ou a amamentar.

## Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de Xofigo na fertilidade.

Com base em estudos em animais, existe um risco potencial de que a radiação proveniente de Xofigo possa causar efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3). Os doentes do sexo masculino devem obter aconselhamento sobre a conservação de esperma antes do tratamento.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Xofigo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Xofigo baseia-se em dados de 600 doentes tratados com Xofigo no estudo de fase III.

As reações adversas **mais frequentemente** observadas ( $\geq 10\%$ ) em doentes a receber Xofigo foram diarreia, náuseas, vômitos, trombocitopenia e fratura óssea.

As reações adversas **mais graves** foram trombocitopenia e neutropenia (ver secção 4.4 e “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas com Xofigo são apresentadas no quadro seguinte (ver Quadro 1). São classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos. O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

As reações adversas observadas nos ensaios clínicos são classificadas de acordo com as suas frequências. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

### **Quadro 1: Reações adversas notificadas em ensaios clínicos em doentes tratados com Xofigo**

<b>Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Trombocitopenia	Neutropenia Pancitopenia Leucopenia	Linfopenia
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Vômitos Náuseas		
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Fratura óssea		Osteoporose
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Reações no local de injeção	

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Fraturas ósseas*

Xofigo aumenta o risco de fraturas ósseas (ver secção 5.1). Em estudos clínicos, a utilização simultânea de bifosfonatos ou denosumab reduziu a incidência de fraturas em doentes tratados com rádio-223 em monoterapia. As fraturas ocorreram até 24 meses após a primeira dose de rádio-223.

### *Trombocitopenia e neutropenia*

Ocorreu trombocitopenia (todos os graus) em 11,5% dos doentes tratados com Xofigo e em 5,6% dos doentes a receberem placebo. Observou-se trombocitopenia de graus 3 e 4 em 6,3% dos doentes tratados com Xofigo e em 2% dos doentes a receberem placebo (ver secção 4.4). Globalmente, a frequência de trombocitopenia de graus 3 e 4 foi mais baixa em doentes que não tinham recebido previamente docetaxel (2,8% em doentes tratados com Xofigo *versus* 0,8% em doentes a receberem placebo) em comparação com doentes que tinham recebido previamente docetaxel (8,9% em doentes tratados com Xofigo *versus* 2,9% em doentes a receberem placebo). Em doentes EOD4 (“superscan”), foi notificada trombocitopenia (todos os graus) em 19,6% dos doentes tratados com Xofigo e em 6,7% dos doentes a receberem placebo. Foi observada trombocitopenia de graus 3 e 4 em 5,9% dos doentes tratados com Xofigo e em 6,7% dos doentes a receberem placebo (ver secção 4.4).

Observou-se neutropenia (todos os graus) em 5% dos doentes tratados com Xofigo e em 1% dos doentes a receberem placebo. Observou-se neutropenia de graus 3 e 4 em 2,2% dos doentes tratados com Xofigo e em 0,7% dos doentes a receberem placebo. Globalmente, a frequência de neutropenia de graus 3 e 4 foi mais baixa em doentes que não tinham recebido previamente docetaxel (0,8% em doentes tratados com Xofigo *versus* 0,8% em doentes a receberem placebo) em comparação com doentes que tinham recebido previamente docetaxel (3,2% em doentes tratados com Xofigo *versus* 0,6% em doentes a receberem placebo).

Num estudo de fase I, os valores mínimos das contagens de neutrófilos e plaquetas ocorreram 2 a 3 semanas após a administração intravenosa de uma dose única de Xofigo.

### *Reações no local de injeção*

Reações no local de injeção de graus 1 e 2, como eritema, dor e tumefação, foram notificadas em 1,2% dos doentes tratados com Xofigo e em 0% dos doentes a receberem placebo.

### *Neoplasias malignas secundárias*

Xofigo contribui para a exposição global cumulativa a longo prazo dos doentes à radiação. A exposição à radiação cumulativa a longo prazo pode estar associada a um risco acrescido de carcinoma e de defeitos hereditários. Em particular, o risco de osteossarcoma, síndrome mielodisplásica e leucemias pode estar aumentado. Não foram notificados casos de carcinoma induzido por Xofigo em ensaios clínicos com período de seguimento até três anos.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados casos de sobredosagem inadvertida com Xofigo durante os estudos clínicos.

Não existe um antídoto específico. No caso de uma sobredosagem inadvertida, devem ser instituídas medidas gerais de suporte, incluindo monitorização de potencial toxicidade hematológica e gastrointestinal.

Num ensaio clínico de fase I foram avaliadas doses únicas de Xofigo contendo uma atividade até 276 kBq por kg de peso corporal, não se tendo observado toxicidades limitantes da dose.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Radiofármacos terapêuticos, outros radiofármacos terapêuticos, vários radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10XX03

#### Mecanismo de ação

Xofigo é um fármaco emissor de partículas alfa para fins terapêuticos.

O seu grupo funcional ativo rádio-223 (sob a forma de dicloreto de rádio-223) mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente ao osso, especificamente às áreas de metástases ósseas, formando complexos com o mineral ósseo hidroxiapatite. A elevada transferência linear de energia dos emissores alfa (80 keV/micrómetro) produz uma frequência elevada de quebras na dupla cadeia do ADN em células tumorais adjacentes, resultando num efeito citotóxico potente. Efeitos adicionais no microambiente tumoral, incluindo osteoblastos e osteoclastos, também contribuem para a eficácia *in vivo*. O alcance das partículas alfa emitidas pelo rádio-223 é inferior a 100 micrómetros (menos de 10 diâmetros celulares) o que minimiza a lesão do tecido normal circundante.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em comparação com o placebo, observou-se uma diferença significativa a favor de Xofigo em relação aos cinco biomarcadores séricos da remodelação óssea estudados num estudo aleatorizado de fase II (marcadores da formação óssea: fosfatase alcalina [ALP] óssea, ALP total e propéptido N-terminal do procolagénio I [PINP], marcadores da reabsorção óssea: telopéptido C-terminal da ligação cruzada do colagénio tipo I/ telopéptido sérico C-terminal da ligação cruzada do colagénio tipo I [S-CTX-I] e telopéptido-C da ligação cruzada do colagénio tipo I [ICTP]).

#### *Eletrofisiologia Cardíaca / prolongamento QT*

Não foram observados efeitos de prolongamento QTc significativos após a injeção intravenosa de Xofigo em comparação com placebo num subgrupo de 29 doentes no estudo de fase III (ALSYMPCA).

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas de Xofigo foram avaliadas num estudo multicêntrico de fase III, de dose múltipla, aleatorizado, em dupla ocultação (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) em doentes com carcinoma da próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas. Foram excluídos os doentes com metástases viscerais e linfadenopatia maligna com dimensões superiores a 3 cm.

O marcador primário de avaliação de eficácia foi a sobrevivência global. Os principais marcadores secundários de avaliação incluíram o tempo até complicações ósseas sintomáticas (SSE), tempo para a progressão da fosfatase alcalina total (ALP), tempo para progressão do antígeno específico da próstata (PSA), resposta da ALP total e normalização da ALP total.

Na data limite da análise interina pré-planeada (análise confirmatória), um total de 809 doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 para tratamento com Xofigo na dose de 55 kBq/kg por via intravenosa em intervalos de 4 semanas durante 6 ciclos (N=541) adicionalmente ao melhor tratamento padrão, ou com o placebo correspondente adicionalmente ao melhor tratamento padrão (N=268). O melhor tratamento padrão incluiu, por exemplo, radioterapia por feixes externos localizados, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrogénios, estrogénios, estramustina ou cetozonazol.

Uma análise descritiva atualizada da segurança e da sobrevivência global foi realizada em 921 doentes aleatorizados antes da implementação do cruzamento (ou seja, o tratamento com Xofigo foi oferecido aos doentes no grupo do placebo).

As características demográficas e basais da patologia (população da análise interina) foram semelhantes entre os grupos de Xofigo e placebo e são apresentadas a seguir para Xofigo:

- a idade média dos doentes era de 70 anos (intervalo de 49 a 90 anos).
- 87% dos doentes incluídos tinham um *performance status score* segundo o ECOG de 0-1.
- 41% recebeu bifosfonatos.
- 42% dos doentes não tinham sido anteriormente tratados com docetaxel porque foram considerados inelegíveis ou recusaram-se a receber docetaxel.
- 46% dos doentes não tinham dor ou tinham dor na escala 1 da OMS (assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos) e 54% tinham dor na escala 2-3 da OMS.
- 16% tinham <6 metástases ósseas, 44% dos doentes tinham entre 6 e 20 metástases ósseas, 40% dos doentes tinham mais de 20 metástases ósseas ou um *superscan*.

Durante o período de tratamento, 83% dos doentes receberam agonistas da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) e 21% dos doentes receberam concomitantemente antiandrogénios.

Os resultados de ambas as análises, interina e atualizada, revelaram que a sobrevivência global foi significativamente mais longa em doentes tratados com Xofigo adicionalmente ao melhor tratamento padrão em comparação com os doentes tratados com placebo adicionalmente ao melhor tratamento padrão (ver Quadro 2 e Figura 2). Foi observada uma taxa superior de mortes não relacionadas com carcinoma da próstata no grupo placebo (26/541, 4,8% no braço com Xofigo comparativamente a 23/268, 8,6% no braço com placebo).

#### Quadro 2: Resultados da sobrevivência com base no estudo de fase III ALSYMPCA

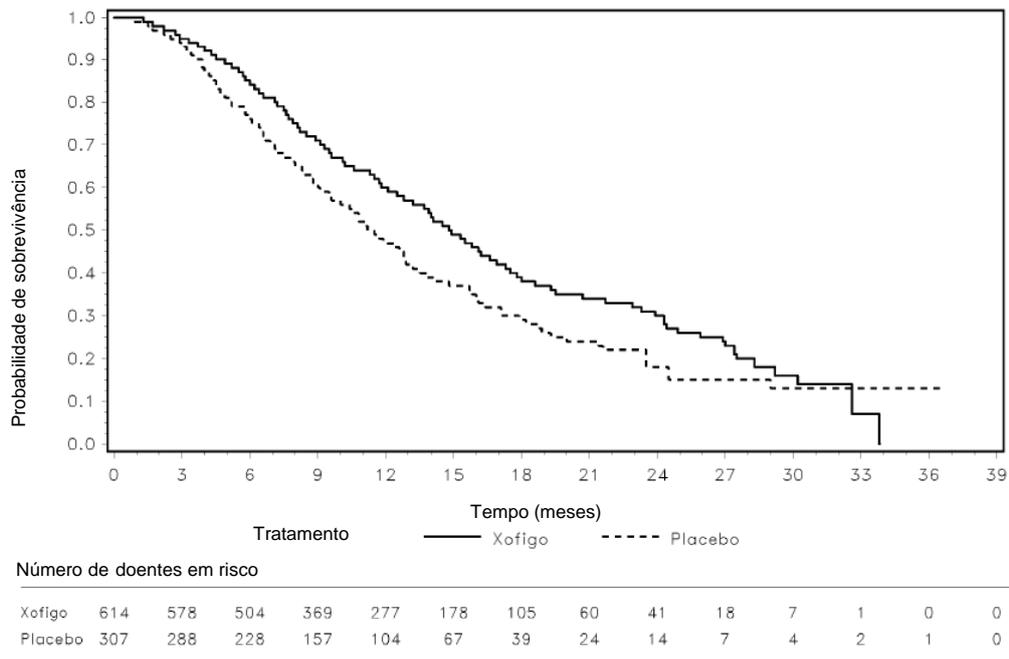
	Xofigo	Placebo
<b>Análise interina</b>	N = 541	N = 268
Número (%) de mortes	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana da sobrevivência global (meses) (IC 95%)	14,0 (12,1 - 15,8)	11,2 (9,0 - 13,2)
Risco relativo <sup>b</sup> (IC 95%)	0,695 (0,552 - 0,875)	
Valor-p <sup>a</sup> (bilateral)	0,00185	
<b>Análise atualizada</b>	N = 614	N = 307
Número (%) de mortes	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana da sobrevivência global (meses) (IC 95%)	14,9 (13,9 - 16,1)	11,3 (10,4 - 12,8)
Risco relativo <sup>b</sup> (IC 95%)	0,695 (0,581 - 0,832)	

IC = intervalo de confiança

<sup>a</sup> O estudo de Fase 3 ALSYMPCA foi interrompido no que respeita à eficácia depois da análise interina. Como a análise atualizada é apresentada apenas para fins descritivos, não é indicado um valor-p.

<sup>b</sup> Risco relativo (Xofigo em relação ao placebo) < 1 favorece o Xofigo.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência global (análise atualizada)**



Os resultados da análise interina e da análise atualizada também indicaram uma melhoria significativa em todos os principais marcadores secundários de avaliação no braço de tratamento com Xofigo em comparação com o braço do placebo (ver Quadro 3). Os dados do tempo até ao acontecimento na progressão da ALP foram apoiados pela vantagem estatisticamente significativa no que respeita à normalização da ALP e às respostas da ALP na semana 12.

**Quadro 3: Marcadores secundários de avaliação da eficácia do estudo de fase III ALSYMPCA (análise interina)**

		Incidência [n.º (%) de doentes]		Análise do tempo até ao acontecimento (IC 95%) [mediana do n.º de meses]			valor-p
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Risco relativo < 1 favorece o Xofigo	
Complicação óssea sintomática (SSE)	Marcador de avaliação composto de SSE <sup>a</sup>	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) <sup>b</sup>	0,610 (0,461–0,807)	0,00046
	Radiação de feixes externos para alívio da dor	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Compressão da medula espinal	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Intervenção cirúrgica	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Fraturas ósseas	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
Progressão da ALP total <sup>c</sup>		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
Progressão do PSA <sup>d</sup>		288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5–3,7)	3,4 (3,3–3,5)	0,671 (0,546–0,826)	0,00015

ALP = fosfatase alcalina; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; PSA = antígeno específico da próstata;

SSE = complicação óssea sintomática

- a Definido como a ocorrência de qualquer um dos seguintes: radioterapia por feixes externos para aliviar a dor, ou fratura patológica, ou compressão da medula espinal ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada com o tumor.  
 b não estimável devido a acontecimentos insuficientes após a mediana.  
 c Definido como aumento  $\geq 25\%$  em comparação com o valor basal/valor mínimo.  
 d Definido como um aumento  $\geq 25\%$  e um aumento do valor absoluto  $\geq 2$  ng/ml em comparação com o valor basal/valor mínimo.

#### Análise da sobrevivência de subgrupos

A análise da sobrevivência de subgrupos demonstrou um benefício consistente a nível da sobrevivência com o tratamento de Xofigo, independente da utilização de bifosfonatos no início e utilização anterior de docetaxel.

Não foi possível demonstrar um benefício do tratamento estatisticamente significativo na sobrevivência global nos subgrupos de doentes com menos de 6 metástases (razão de risco [HR] para rádio-223 *versus* placebo 0,901; IC 95% [0,553 - 1,466],  $p=0,674$ ) ou uma fosfatase alcalina total basal (ALP) < 220 U/l (HR 0,823; IC 95% [0,633 - 1,068],  $p=0,142$ ) no estudo de fase III ALSYMPCA. Por conseguinte, a eficácia pode ser diminuída em doentes com um nível baixo de atividade osteoblástica das respetivas metástases ósseas.

#### Qualidade de vida

A Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (HRQOL) foi avaliada no estudo de fase III ALSYMPCA utilizando questionários específicos: o EQ-5D (instrumento genérico) e o FACT-P (instrumento específico do carcinoma da próstata). Ambos os grupos apresentaram perda de qualidade de vida. Relativamente ao placebo, o declínio na qualidade de vida foi mais lento para o Xofigo durante o período de tratamento, de acordo com as medições da classificação do índice de utilidades EQ-5D (-0,040 *versus* -0,109;  $p=0,001$ ), classificação do EQ-5D utilizando as classificações do estado de saúde pela escala Analógica Visual (VAS), comunicadas pelos doentes (-2,661 *versus* -5,860;  $p=0,018$ ) e a classificação total de FACT P (-3,880 *versus* -7,651;  $p=0,006$ ) mas não atingiu as diferenças minimamente importantes publicadas. Existe evidência limitada de que o atraso na perda da HRQOL se prolongue para além do período de tratamento.

### *Alívio da dor*

Os resultados do estudo de fase III ALSYPMCA relativamente ao tempo até à radioterapia por feixes externos (EBRT) para alívio da dor e a menos doentes comunicando dor óssea como acontecimento adverso no grupo de Xofigo, indicam um efeito positivo sobre o alívio da dor.

### *Tratamento subsequente com substâncias citotóxicas*

No decorrer do estudo ALSYPMCA com uma aleatorização de 2:1, 93 (15.5%) doentes no grupo de Xofigo e 54 (17.9%) doentes no grupo do placebo receberam quimioterapia citotóxica em diferentes alturas após o último tratamento. Não se observaram diferenças aparentes nos valores laboratoriais hematológicos entre os dois grupos.

### *Associação com abiraterona e prednisona/prednisolona*

A eficácia e segurança clínica da iniciação simultânea do tratamento com Xofigo, acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo (ensaio ERA-223) em 806 doentes com cancro da próstata resistente à castração assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, com metástases ósseas, não submetidos previamente a quimioterapia. Com base numa recomendação do *Independent Data Monitoring Committee* foi precocemente removida a ocultação do estudo. Na análise interina observou-se um aumento da incidência de fraturas (28,6% vs 11,4%) e uma redução da mediana da sobrevivência global (30,7 meses *versus* 33,3 meses, HR 1,195, IC 95% [0,950 - 1,505],  $p=0,13$ ) nos doentes tratados com Xofigo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona em comparação com os doentes tratados com placebo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xofigo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de todas as afecções incluídas na categoria de neoplasias malignas (excepto tumores do sistema nervoso central, neoplasias do tecido linfóide e hematopoiético) e no tratamento do mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Introdução geral

Os dados farmacocinéticos, de biodistribuição e de dosimetria foram obtidos a partir de 3 estudos de fase I. Os dados farmacocinéticos foram obtidos em 25 doentes com atividades que variaram entre 51 e 276 kBq/kg. Os dados farmacocinéticos, de biodistribuição e de dosimetria foram obtidos em 6 doentes com uma atividade de 110 kBq/kg administrada duas vezes, com um intervalo de 6 semanas, e em 10 doentes com uma atividade de 55, 110 ou 221 kBq/kg.

### Absorção

Xofigo é administrado por injeção intravenosa, sendo portanto 100% biodisponível.

### Distribuição e captação por órgãos

Após injeção intravenosa, o rádio-223 é eliminado rapidamente do sangue e é incorporado principalmente no osso e nas metástases ósseas, ou é excretado através do intestino.

Quinze minutos após a injeção, cerca de 20% da atividade injetada permaneceu no sangue. Ao fim de 4 horas, cerca de 4% da atividade injetada permaneceu no sangue, diminuindo para menos de 1% 24 horas após a injeção. O volume de distribuição foi mais elevado do que o volume sanguíneo indicando distribuição em compartimentos periféricos.

10 minutos após a injeção, a atividade foi observada no osso e no intestino. Às 4 horas após a injeção, a percentagem média de dose radioativa presente no osso e no intestino foi aproximadamente 61% e 49% respetivamente.

Não se observou captação significativa noutros órgãos, como o coração, fígado, rins, bexiga e baço, 4 horas após a injeção.

#### Biotransformação

O rádio-223 é um isótopo que decai e não é metabolizado.

#### Eliminação

A excreção fecal é a principal via de eliminação do organismo. Cerca de 5% é excretado na urina e não se observou qualquer evidência de excreção hepatobiliar.

As determinações de corpo inteiro 7 dias após a injeção (após correção para o decaimento) indicam que uma mediana de 76% da atividade administrada foi excretada do corpo. A taxa de eliminação do dicloreto de rádio-223 do trato gastrointestinal é influenciada pela elevada variabilidade nas velocidades do trânsito intestinal em toda a população, com o intervalo normal de evacuação intestinal de uma vez por dia a uma vez por semana.

#### Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do dicloreto de rádio-223 foi linear no intervalo de atividade investigado (51 a 276 kBq/kg).

#### Doentes pediátricos

A segurança e eficácia de Xofigo não foram estudadas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade sistémica

Em estudos de toxicidade de dose única e repetida realizados em ratos, as observações principais consistiram em redução do aumento de peso, alterações hematológicas, diminuição da fosfatase alcalina sérica e observações microscópicas na medula óssea (depleção de células hematopoiéticas, fibrose), no baço (hematopoiese extramedular secundária) e no osso (depleção de osteócitos, osteoblastos, osteoclastos, lesões fibro-ósseas, interrupção/desorganização da linha epifisária/de crescimento). Estas observações foram relacionadas com o comprometimento da hematopoiese induzida pela radiação e com uma diminuição da osteogénese e iniciaram-se com a atividade mais baixa de 22 kBq por kg de peso corporal (0,4 vezes a dose clínica recomendada).

Em cães, as alterações hematológicas foram observadas a partir da atividade mais baixa de 55 kBq/kg, a dose clinicamente recomendada. Em cães foi observada mielotoxicidade limitante da dose após administração única de 497 kBq de dicloreto de rádio-223 por kg de peso corporal (9 vezes a atividade clinicamente recomendada).

Após administração repetida da atividade clinicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal, uma vez a cada 4 semanas, durante 6 meses, dois cães desenvolveram fraturas pélvicas não deslocadas. Devido à presença de osteólise de osso trabecular noutras localizações ósseas dos animais tratados, em graus variados, não se pode excluir uma fratura espontânea no contexto de osteólise. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Em cães observou-se descolamento da retina após uma injeção única de atividades de 166 e 497 kBq por kg de peso corporal (3 e 9 vezes a dose clinicamente recomendada), mas não após administração repetida da atividade clinicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal, uma vez em intervalos de 4 semanas durante 6 meses. O mecanismo exato de indução do descolamento da retina é desconhecido, mas os dados na literatura sugerem que o rádio é captado especificamente no *tapetum lucidum* do olho canino. Como o Homem não tem *tapetum lucidum*, a relevância destas observações para o Homem é incerta. Não foi notificado nenhum caso de descolamento da retina nos ensaios clínicos.

Não se observaram alterações histológicas em órgãos envolvidos na excreção de dicloreto de rádio-223.

Observaram-se osteossarcomas, um efeito conhecido de radionuclídeos específicos do osso, em ratos com doses clinicamente relevantes, 7 – 12 meses após o início do tratamento. Não se observaram osteossarcomas em estudos em cães. Não foi notificado nenhum caso de osteossarcoma em estudos clínicos com Xofigo. O risco de doentes com exposição ao rádio-223 desenvolverem osteossarcomas é presentemente desconhecido. A presença de outras alterações neoplásicas, diferentes de osteossarcomas, também foi notificada nos estudos de toxicidade mais prolongados (12 a 15 meses) em ratos (ver secção 4.8).

#### Embriotoxicidade / Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos específicos sobre toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Em geral, os radionuclídeos induzem efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento.

Um número mínimo de espermátócitos anormais foi observado em alguns tubos seminíferos nos testículos de ratos macho após uma administração única de  $\geq 2.270$  kBq/kg de peso corporal de dicloreto de rádio-223 ( $\geq 41$  vezes a atividade clinicamente recomendada). Por outro lado, os testículos aparentaram estar a funcionar num nível normal e os epidídimos revelaram um teor normal de espermátócitos. Observaram-se pólipos uterinos (estroma endometrial) em ratos fêmea após administração única ou repetida de  $\geq 359$  kBq/kg de peso corporal de dicloreto de rádio-223 ( $\geq 6,5$  vezes a atividade clinicamente recomendada).

Como o rádio-223 se distribui predominantemente no osso, o risco potencial de efeitos adversos nas gónadas masculinas em doentes oncológicos com carcinoma da próstata resistente à castração é muito baixo, mas não pode ser excluído (ver secção 4.6).

#### Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de Xofigo. Em geral, os radionuclídeos são considerados genotóxicos e carcinogénicos.

#### Farmacologia de segurança

Não se observaram efeitos significativos em sistemas de órgãos vitais, isto é, sistemas cardiovascular (cão), respiratório ou nervoso central (rato), após administração de uma dose única de atividades de 497 a 1.100 kBq por kg de peso corporal (9 [cão] a 20 [rato] vezes a atividade clinicamente recomendada).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Água para preparações injetáveis  
Citrato de sódio  
Cloreto de sódio  
Ácido clorídrico, diluído

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

28 dias.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

A conservação de Xofigo deve estar em conformidade com a regulamentação nacional para materiais radioativos.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I incolor fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo cinzenta com ou sem folha de revestimento de Etileno-TetraFluoroEtileno (ETFE), ambas fechadas com um selo de alumínio, contendo 6 ml de solução injetável.

O frasco para injetáveis é conservado num pote de chumbo.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Advertências gerais

Os radiofármacos apenas devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas em ambientes clínicos específicos para o efeito. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação são sujeitas a regulamentação e/ou licenciamento específicos da organização oficial competente.

Xofigo deve ser manuseado de forma a que satisfaça os requisitos de segurança de radiações, bem como os de qualidade farmacêutica. Devem tomar-se as precauções assépticas apropriadas.

### Proteção contra radiações

A radiação gama associada ao decaimento do rádio-223 e respetivos isótopos-filhos permite a medição da radioatividade de Xofigo e a deteção de contaminações com instrumentos padrão.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas causados pela radiação externa ou contaminação de salpicos de urina, fezes, vômitos etc. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções de proteção contra radiações de acordo com os regulamentos nacionais. Deve-se tomar cuidado quando se manuseiam materiais, tais como roupa de cama, que tenham entrado em contacto com fluidos corporais. Embora o rádio-223 seja predominantemente um emissor alfa, a radiação gama e a radiação beta estão associadas ao decaimento do rádio-223 e dos respetivos radioisótopos-filhos. A exposição à radiação externa associada com o manuseamento de doses dos doentes é consideravelmente mais baixa em comparação com a de outros radiofármacos para fins terapêuticos dado que a radioatividade administrada será geralmente inferior a 8 MBq. Contudo, em conformidade com o princípio ALARA (“As Low As Reasonably Achievable” [Tão Baixo Quanto Razoavelmente Possível]) para minimização da exposição a radiações, recomenda-se minimizar o tempo passado em áreas de radiação, maximizar a distância em relação a fontes de radiação e utilizar a proteção adequada.

Qualquer produto não utilizado ou materiais residuais devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Quaisquer materiais utilizados na preparação ou administração de Xofigo devem ser tratados como resíduo radioativo.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/873/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de novembro de 2013

Data da última renovação: 21 de junho de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

**04/2020**

## **11. DOSIMETRIA**

O cálculo da dose de radiação absorvida foi efetuado com base em dados de biodistribuição clínica. Os cálculos das doses absorvidas foram efetuados utilizando o software OLINDA/EXM (**Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling**), um software que se baseia no algoritmo da Dose de Radiação Interna Médica (*Medical Internal Radiation Dose - MIRD*), que é amplamente utilizado para radionuclídeos emissores beta e gama estabelecidos. Para o rádio-223, predominantemente um emissor alfa, foram feitos pressupostos adicionais para o intestino, medula óssea vermelha e células ósseas/osteogénicas, para assegurar a melhor forma de cálculo possível das doses absorvidas de Xofigo, tendo em consideração a sua biodistribuição observada e características específicas (ver Quadro 4).

**Quadro 4: Doses calculadas de radiação absorvida pelos órgãos**

Órgão-alvo	Emissão alfa <sup>1</sup> (Gy/MBq)	Emissão beta (Gy/MBq)	Emissão gama (Gy/MBq)	Dose total (Gy/MBq)	Coefficiente de variação (%)
Suprarenais	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cérebro	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Mama	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Parede da vesícula biliar	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Parede do IGI <sup>2</sup>	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Parede do intestino delgado	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Parede do estômago	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Parede do IGS <sup>3</sup>	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Parede do coração	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Rins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Fígado	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pulmões	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- <sup>4</sup>
Músculos	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovários	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pâncreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Medula óssea vermelha	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Células osteogénicas	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Pele	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Baço	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testículos	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timo	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroide	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Parede da bexiga	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Útero	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corpo inteiro	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

<sup>1</sup> Como não houve captação de rádio-223 pela maioria dos tecidos moles observados, a contribuição alfa para a dose total nos órgãos foi definida em zero para estes órgãos.

<sup>2</sup>IGI: intestino grosso inferior

<sup>3</sup>IGS: intestino grosso superior

<sup>4</sup> Os dados de dose absorvida para o pulmão são baseados no cálculo derivado do modelo usando dados agrupados de tempo-atividade sanguínea de todos os indivíduos

As reações adversas hematológicas observadas nos estudos clínicos com Xofigo têm uma frequência e gravidade muito menores do que as que se poderiam prever com base nas doses calculadas absorvidas pela medula óssea vermelha. Este facto pode estar relacionado com a distribuição espacial da radiação de partículas alfa que resulta numa dose de irradiação não uniforme da medula óssea vermelha.

## 12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Este medicamento deve ser visualmente inspecionado antes da utilização. Xofigo é uma solução límpida, incolor e não deve ser utilizado em caso de descoloração, ocorrência de partículas ou se o recipiente apresentar um defeito.

Xofigo é uma solução pronta a utilizar e não deve ser diluída ou misturada com outras soluções.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

O volume a ser administrado a um dado doente deve ser calculado utilizando o:

- Peso corporal do doente (kg)
- Nível de doses (55 kBq/kg do peso corporal)

- Concentração da radioatividade do produto (1.100 kBq/ml) na data de referência. A data de referência é indicada no rótulo do frasco para injetáveis e do pote de chumbo.
- Fator de correção do decaimento (DK) para corrigir o decaimento físico do rádio-223. É fornecida uma tabela de fatores DK com cada frasco para injetáveis como parte do folheto (precedendo o folheto informativo).

A quantidade de radioatividade no volume dispensado deve ser confirmada por medições num ativímetro corretamente calibrado.

O volume total a ser administrado a um doente é calculado como se segue:

$$\text{Volume a ser administrado (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{atividade (55 kBq/kg do peso corporal)}}{\text{Fator DK} \times 1.100 \text{ kBq/ml}}$$

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Noruega

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para submissão de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
<p>O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo multicêntrico de fase IV, aleatorizado, aberto de acordo com o protocolo acordado a fim de caracterizar adicionalmente a eficácia e segurança, em particular o risco de fraturas, o risco de formação de metástases viscerais e nodais de rádio-223 na indicação autorizada.</p> <p>O protocolo deve prever uma aleatorização estratificada de doentes de acordo com os níveis da ALP total.</p>	3.º trimestre de 2025
<p>O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS) com base nos dados da Base De dados Sueca Para Cancro Da Próstata (PCBaSe - Prostate Cancer Data Base Sweden) e outros registos escandinavos relevantes do cancro ou outras fontes de dados adequadas, a fim de caracterizar adicionalmente a segurança do rádio-223 na indicação autorizada.</p>	2.º trimestre de 2021
<p>O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo de biodistribuição de fase I de acordo com o protocolo acordado a fim de caracterizar adicionalmente a correlação entre a extensão da doença, a dose e a distribuição do rádio-223 em metástases ósseas <i>versus</i> locais com saúde óssea comprometida (p. ex., osteoporose) <i>versus</i> a estrutura óssea normal.</p>	1.º trimestre de 2023

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **POTE DE CHUMBO**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xofigo 1.100 kBq/ml solução injetável  
dicloreto de rádio Ra 223

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada ml de solução contém 1100 kBq de dicloreto de rádio Ra 223 (dicloreto de rádio-223), correspondente a 0,58 ng de rádio-223 na data de referência.

Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de solução (6,6 MBq de dicloreto de rádio-223 na data de referência).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Água para preparações injetáveis, citrato de sódio, cloreto de sódio, ácido clorídrico. Ver o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ml

1.100 kBq/ml às 12 h (CET) da data de ref.: [DD/MM/AAAA]

6,6 MBq/frasco às 12 h (CET) da data de ref.: [DD/MM/AAAA]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para via intravenosa.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

A conservação deve estar em conformidade com a regulamentação nacional para materiais radioativos.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

[Logótipo da Bayer]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/873/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xofigo 1.100 kBq/ml solução injetável  
dicloreto de rádio Ra 223  
Via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

6 ml  
6,6 MBq/frasco para injetáveis às 12 h (CET) da data de ref: [DD/MM/AAAA]

**6. OUTRAS**



[Bayer logo]

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Xofigo 1.100 kBq/ml solução injetável

dicloreto de rádio Ra 223

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico que supervisionará o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Xofigo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser utilizado Xofigo
3. Como é utilizado Xofigo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como é conservado Xofigo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Xofigo e para que é utilizado**

Este medicamento contém a substância ativa dicloreto de rádio Ra 223 (dicloreto de rádio-223).

Xofigo é utilizado para tratar adultos com carcinoma avançado da próstata resistente à castração em progressão após, pelo menos, dois outros tratamentos do cancro para além dos tratamentos para manter níveis reduzidos de hormona masculina (terapêutica hormonal), ou que não possam fazer outros tratamentos para o cancro. O cancro da próstata resistente à castração é um cancro da próstata (uma glândula do sistema reprodutor masculino) que não responde ao tratamento que reduz as hormonas masculinas. Xofigo apenas é utilizado quando a doença se disseminou para o osso e sem que saiba que se disseminou para outros órgãos internos, e está a causar sintomas (por exemplo, dor).

Xofigo contém a substância radioativa rádio-223 que mimetiza o cálcio encontrado nos ossos. Quando é injetado no doente, o rádio-223 atinge o osso para onde o cancro se disseminou e emite radiação de curto alcance (partículas alfa) que matam as células tumorais nas proximidades.

#### **2. O que precisa de saber antes de ser utilizado Xofigo**

##### **Não lhe deve ser administrado Xofigo**

- em associação com abiraterona e prednisona/prednisolona (que são usadas conjuntamente para tratar o cancro da próstata).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Xofigo

- Xofigo não pode ser dado em associação com abiraterona e prednisona/prednisolona devido a um possível aumento do risco de fraturas ósseas ou morte. Adicionalmente, existem incertezas sobre os efeitos de Xofigo em associação com outros medicamentos utilizados para tratar o cancro da próstata metastático. Se já está a tomar um destes medicamentos, por favor informe o seu médico.

- Se planeia tomar Xofigo a seguir ao tratamento com abiraterona e prednisona/prednisolona, tem de aguardar 5 dias antes de iniciar o tratamento com Xofigo.
- Se planeia tomar outra terapêutica para o cancro a seguir ao tratamento com Xofigo, tem de aguardar pelo menos 30 dias antes de iniciar o tratamento.
- Xofigo não é recomendado se o cancro nos seus ossos não estiver a causar sintomas, tais como dor.
- Xofigo pode causar uma diminuição no número das suas células do sangue e das plaquetas do sangue. **Antes de iniciar o tratamento e antes de cada dose subsequente o seu médico efetuará análises ao sangue.** Dependendo dos resultados destas análises, o seu médico decidirá se o tratamento pode ser iniciado, se se pode continuar, ou se necessita de ser adiado ou interrompido.
- Se tiver uma **diminuição da produção de células sanguíneas na medula óssea**, por exemplo, se tiver recebido quimioterapia anterior (outros medicamentos usados para matar células cancerosas) e/ou terapêutica por radiações, pode estar em risco superior e o seu médico irá administrar-lhe Xofigo com precaução.
- Se o seu tumor se disseminou para o osso extensamente, é também mais provável que tenha reduções nas suas células sanguíneas e plaquetas, pelo que o seu médico irá administrar-lhe Xofigo com precaução.
- Os dados limitados disponíveis não sugerem quaisquer diferenças maiores na produção de células sanguíneas de doentes a receberem quimioterapia após tratamento com Xofigo em comparação com doentes que não receberam Xofigo.
- Não existem dados sobre a utilização de Xofigo em doentes com **doença de Crohn** (uma doença inflamatória de longa duração dos intestinos) e com **colite ulcerosa** (uma inflamação de longa duração do cólon). Uma vez que Xofigo é excretado nas fezes, isso pode agravar a inflamação aguda dos seus intestinos. Assim, se sofrer destas condições, o seu médico irá avaliar cuidadosamente se pode ser tratado com Xofigo.
- Se tiver uma **compressão da medula espinal** não tratada ou no caso de se pensar que poderá estar a desenvolver uma compressão da medula espinal (pressão nos nervos da medula espinal que pode ser causada por um tumor ou outra lesão), o seu médico tratará primeiro esta doença com o tratamento padrão antes de iniciar ou continuar o tratamento com Xofigo.
- Se tiver **osteoporose** ou um aumento conhecido do risco de fraturas (p. ex., **fratura óssea recente, fragilidade**), ou se tomar ou tiver tomado esteroides (p. ex., prednisona/prednisolona), informe o seu médico. Pode ter um risco mais elevado de fraturas ósseas. O seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento para evitar fraturas ósseas antes de iniciar ou continuar o tratamento com Xofigo.
- Se sentir uma **dor nova ou diferente** ou **inchaço na região óssea** antes, durante ou depois do seu tratamento com Xofigo, deve consultar o seu médico.
- Se tiver uma **fratura óssea**, o seu médico estabilizará primeiro a fratura do osso antes de iniciar ou continuar o tratamento com Xofigo.
- Se tomar ou tiver tomado **bifosfonatos** ou se recebeu quimioterapia antes do tratamento com Xofigo, por favor informe o seu médico. Não pode ser excluído um risco de *osteonecrose do maxilar* (tecido morto no osso do maxilar que é visto principalmente em doentes que foram tratados com bifosfonatos) (ver secção 4).
- Xofigo contribui para a sua exposição global cumulativa a longo prazo à radiação. A exposição à radiação cumulativa a longo prazo pode aumentar o seu risco de desenvolver cancro (em particular cancro ósseo e leucemia) e anomalias hereditárias. Não foram notificados casos de cancro causados por Xofigo em ensaios clínicos com período de seguimento até três anos.

O seu médico irá fazer exames à sua saúde óssea antes de decidir se Xofigo lhe pode ser administrado. Durante o tratamento e durante 2 anos após o início do tratamento com Xofigo, o seu médico continuará a vigiar a sua saúde óssea.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é para utilização em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Xofigo**

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos.

Xofigo não pode ser dado em associação com abiraterona e prednisona/prednisolona devido a um possível aumento do risco de fraturas ósseas ou morte. Adicionalmente, existem incertezas sobre os efeitos de Xofigo

em associação com outros medicamentos utilizados para tratar o cancro da próstata metastático. Se já está a tomar um destes medicamentos, por favor informe o seu médico.

Se tomar ou tiver tomado bifosfonatos ou outros medicamentos para proteger a sua saúde óssea ou esteroides (p. ex., prednisona/prednisolona) antes do tratamento com Xofigo, por favor informe o seu médico. Pode ter um risco mais elevado de fraturas ósseas.

Se está a tomar cálcio, fosfato e/ou Vitamina D, o seu médico irá avaliar cuidadosamente se necessita de parar temporariamente a toma destas substâncias antes de iniciar o tratamento com Xofigo.

Não existem dados sobre a **utilização de Xofigo ao mesmo tempo que a quimioterapia** (outros medicamentos usados para matar células cancerosas).

Xofigo e quimioterapia utilizados simultaneamente podem diminuir ainda mais o número de células do seu sangue e de plaquetas sanguíneas.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez e amamentação**

Xofigo não é indicado para utilização em mulheres e não pode ser administrado a mulheres que estão, ou podem estar, grávidas ou a amamentar.

### **Contraceção em homens e mulheres**

Se estiver envolvido numa relação sexual com uma mulher que pode engravidar, é aconselhado a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento com Xofigo.

### **Fertilidade**

Existe um risco potencial de que a radiação proveniente de Xofigo possa afetar a sua fertilidade. Pergunte ao seu médico como é que tal o pode afetar, especialmente se está a planear ter filhos no futuro. Poderá querer aconselhar-se sobre conservação de esperma antes do início do tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Considera-se improvável que Xofigo afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Xofigo contém sódio**

Dependendo do volume administrado, este medicamento pode conter até 54 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por dose. Isto é equivalente a 2,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como é utilizado Xofigo**

Existe uma legislação rigorosa sobre a utilização, manuseamento e eliminação de medicamentos como Xofigo. Só será utilizado em áreas controladas especiais. Este produto será manuseado e administrado apenas por pessoas com a formação e qualificação para o utilizar com segurança. Estas pessoas terão especial cuidado para uma utilização segura deste produto e mantê-lo-ão informado sobre as medidas que tomam.

A dose que lhe é administrada depende do seu peso. O médico que supervisiona o procedimento calculará a quantidade de Xofigo que será utilizada no seu caso.

A dose recomendada é de 55 kBq (Becquerel, a unidade utilizada para exprimir a radioatividade) de Xofigo por quilograma de peso corporal.

Não são necessários ajustes da dose se tiver 65 anos de idade ou mais, ou se tiver uma função renal ou do fígado reduzida.

### **Administração de Xofigo e condução do procedimento**

Xofigo ser-lhe-á injetado lentamente através de uma agulha introduzida numa das suas veias (via intravenosa). O profissional de saúde irrigará a via ou cânula de acesso intravenoso com uma solução salina antes e após a injeção.

### **Duração do procedimento**

- Xofigo é administrado uma vez em intervalos de 4 semanas até perfazer um total de 6 injeções.
- Não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia do tratamento com mais de 6 injeções de Xofigo.

### **Após a administração de Xofigo**

- Deve-se tomar cuidado quando se manuseiam materiais, tais como roupa de cama, que tenham entrado em contacto com fluidos corporais (tais como salpicos de urina, fezes, vómitos etc.). Xofigo é excretado principalmente pelas fezes. O seu médico dir-lhe-á se necessita de tomar precauções especiais após lhe ser administrado este medicamento. Se tiver quaisquer dúvidas, contacte o seu médico.

### **Se lhe for administrado mais Xofigo do que deveria**

A ocorrência de uma sobredosagem é improvável.

Contudo, no caso de sobredosagem acidental, o seu médico começará o tratamento de suporte adequado e efetuará controlos em caso de alterações do número de células do sangue e de sintomas gastrointestinais (por exemplo, diarreia, náuseas [sensação de enjojo], vómitos).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Xofigo, fale com o médico que supervisiona o procedimento.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Os efeitos indesejáveis mais graves** em doentes medicados com Xofigo são

- **diminuição do número de plaquetas no sangue** (trombocitopenia),
- **diminuição do número de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos** (neutropenia, que pode causar um maior risco de infeções).

**Contacte imediatamente o seu médico se detetar** os seguintes sintomas que podem ser sinais de trombocitopenia ou neutropenia (ver acima):

- qualquer **formação anormal de nódos negras**,
- **sangra mais** do que é normal após um ferimento,
- **febre**,
- ou se parece que está a ter demasiadas **infeções**.

O seu médico efetuará análises ao sangue antes de iniciar o tratamento e antes de cada injeção para verificar o seu número de células do sangue e plaquetas (ver também secção 2).

**Os efeitos indesejáveis mais frequentes** em doentes medicados com Xofigo (muito frequentes [podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas]) são:

- **diarreia, náuseas (sensação de enjojo), vómitos, trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) e fraturas ósseas**.

Risco de desidratação: informe o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas: tonturas, aumento da sede, diminuição da micção ou pele seca, uma vez que todos estes podem ser sintomas de desidratação. É importante evitar a desidratação bebendo muitos líquidos.

**Outros efeitos indesejáveis possíveis são listados abaixo de acordo com a probabilidade com que se podem manifestar:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia)
- diminuição do número de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos (neutropenia, que pode causar um maior risco de infeções)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos e brancos e de plaquetas do sangue (pancitopenia)
- reações no local de injeção (por exemplo, vermelhidão da pele [eritema], dor e inchaço)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- diminuição do número de linfócitos, um tipo específico de glóbulos brancos (linfopenia)
- ossos enfraquecidos (osteoporose)

Xofigo contribui para a sua exposição global cumulativa a longo prazo à radiação. A exposição à radiação cumulativa a longo prazo pode aumentar o seu risco de desenvolver cancro (em particular cancro ósseo e leucemia) e anomalias hereditárias. Não foram notificados casos de cancro causados por Xofigo em ensaios clínicos com período de seguimento até três anos.

Se tiver sintomas de dor, inchaço ou dormência do maxilar, uma “sensação de maxilar pesado” ou desprendimento de um dente, por favor contacte o seu médico. Ocorreram casos de *osteonecrose do maxilar* (tecido morto no osso do maxilar que é visto principalmente em doentes que foram tratados com bifosfonatos) em doentes tratados com Xofigo. Todos estes casos apenas foram vistos em doentes que receberam bifosfonatos antes, ou ao mesmo tempo, do tratamento com Xofigo e quimioterapia antes do tratamento com Xofigo.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como é conservado Xofigo**

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista em instalações apropriadas. A conservação de radiofármacos estará de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

### **A informação que se segue destina-se apenas ao especialista:**

Xofigo não deve ser utilizado após o prazo de validade mencionado no frasco para injetáveis e no pote de chumbo.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Xofigo não pode ser utilizado se se verificar descoloração, ocorrência de partículas ou recipiente defeituoso.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xofigo**

- A **substância ativa** é: dicloreto de rádio Ra 223 (dicloreto de rádio-223).

Cada ml de solução contém 1.100 kBq de dicloreto de rádio-223, correspondendo a 0,58 ng de rádio-223 na data de referência.

Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de solução (6.600 kBq de dicloreto de rádio-223 na data de referência).

- Os **outros componentes** são: água para preparações injetáveis, citrato de sódio, cloreto de sódio e ácido clorídrico (ver fim da Secção 2 para mais informações sobre sódio).

**Qual o aspeto de Xofigo e conteúdo da embalagem**

Xofigo é uma solução injetável límpida e incolor. É apresentado num frasco para injetáveis de vidro incolor, fechado com uma rolha de borracha cinzenta e um selo de alumínio. O frasco para injetáveis contém 6 ml de solução. É conservado num pote de chumbo.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**Fabricante**

Bayer AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Noruega

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 (0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel.: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44 (0)118 206 3000

**Este folheto foi revisto pela última vez em 04/2020.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

O RCM completo de Xofigo é fornecido como secção destacável no final do folheto informativo impresso, na embalagem do produto, com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde outras informações adicionais científicas e práticas sobre a administração e utilização deste radiofármaco.