



Xofigo[®]
(cloreto de rádio (223 Ra))

Bayer S.A.
Solução injetável
1100 kBq /mL



XOFIGO®
cloreto de rádio (223 Ra)

APRESENTAÇÃO:

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola.

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 6 mL de solução injetável de cloreto de rádio (223 Ra) 1100 kBq/mL + blindagem de chumbo.

Cada mL da solução contém 1100 kBq (Bq = Becquerel) (0,0297 mCi (Ci = Curie)) de cloreto de rádio (223 Ra), correspondente a 0,58 ng de rádio-223 na data de referência. O rádio está presente na solução como um íon livre.

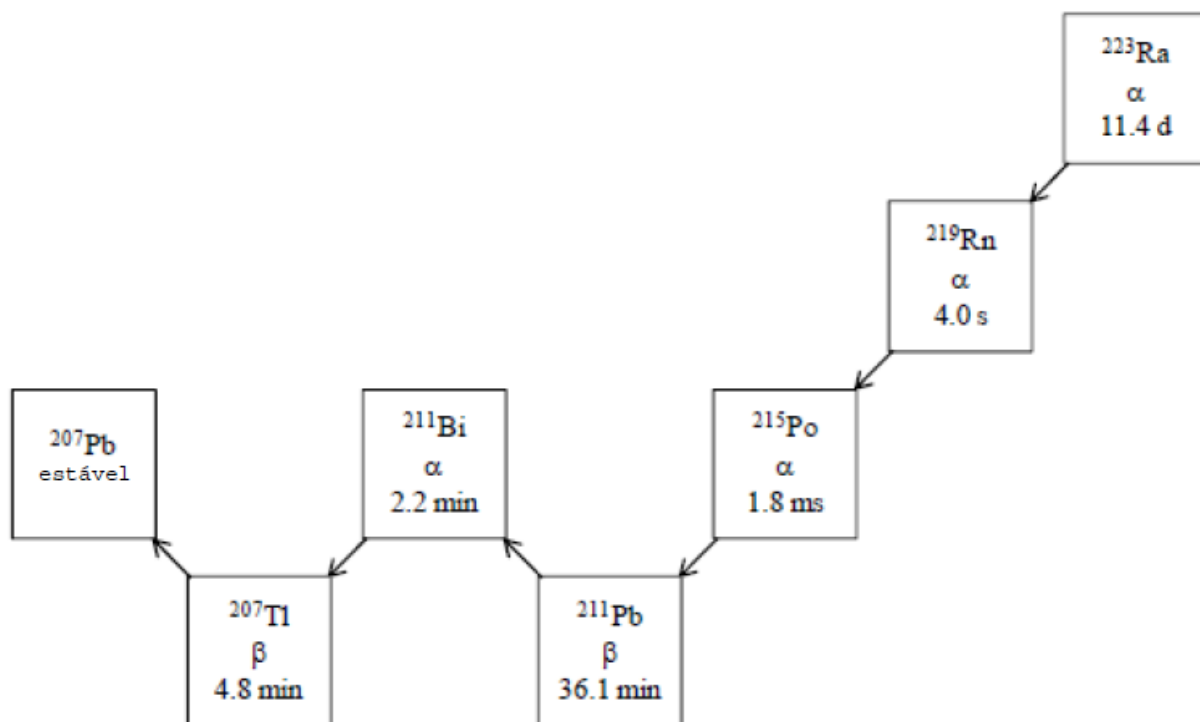
Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é um radiofármaco classificado como isótopo radioativo antineoplásico.

O rádio-223 é um emissor de partículas alfa com meia-vida de 11,4 dias. A atividade específica do rádio-223 é de 1,9 MBq/ng (0,0514 mCi/ng).

O decaimento do rádio-223 ocorre em seis estágios, até o chumbo-207 via núclídeos-filhos de vida curta, e é acompanhado por um número de emissões alfa, beta e gama com diferentes energias e probabilidades de emissão. A fração de energia emitida do rádio-223 e seus núclídeos-filhos como partículas alfa é de 95,3% (intervalo de energia de 5,0 – 7,5 MeV). A fração emitida como partículas beta é de 3,6% (as energias médias são 0,445 MeV e 0,492 MeV) e a fração emitida como radiação gama é de 1,1% (intervalo de energia de 0,01 – 1,27 MeV).



Figura 1: Cadeia de decaimento do rádio-223 com as meias-vidas físicas e o modo de decaimento



VIA INTRAVENOSA (IV) USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém 6 mL de solução (6,6 MBq (0,178 mCi) de cloreto de rádio (223 Ra) na data de referência).

Excipientes: ácido clorídrico, cloreto de sódio, citrato de sódio, água para injetáveis.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.



2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

➤ Segurança e eficácia clínica

A segurança e a eficácia clínica de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) foram avaliadas em um estudo de fase III multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de dose múltipla (ALSYMPCA) em pacientes com câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas. Pacientes com metástases viscerais e linfadenopatia maligna maior que 3 cm foram excluídos.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram tempo para eventos esqueléticos sintomáticos (SSE), fosfatase alcalina (ALP) e progressão de antígeno prostático específico (PSA).

Na data de corte da análise interina pré-planejada (análise confirmatória), um total de 809 pacientes foi randomizado numa proporção de 2:1 para receber Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)), 55 kBq (0,00149 mCi)/kg via intravenosa a cada 4 semanas por 6 ciclos (N=541) somado ao melhor padrão de cuidados; ou o placebo correspondente somado ao melhor padrão de cuidados (N=268). O melhor padrão de cuidados incluiu, por exemplo, radioterapia externa, bisfosfonatos, corticosteroides, antiandrogênicos, estrógenos, estramustina ou cetoconazol.

Foi realizada uma atualização da análise descritiva de segurança e de sobrevida global em 921 pacientes randomizados antes da implementação do cruzamento (por exemplo, oferecer aos pacientes do grupo placebo o tratamento com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra))).

As características demográficas e da doença de base (população da análise interina) foram comparáveis entre os grupos Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) e placebo; e são descritas abaixo para Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)):

- A idade média dos pacientes foi de 70 anos (variando de 49 a 90 anos).
- 87% dos pacientes recrutados possuíam status de desempenho ECOG de 0-1.
- 41% receberam bisfosfonatos.
- 42% dos pacientes não receberam docetaxel anteriormente porque foram considerados inelegíveis ou se recusaram a receber docetaxel.
- 46% dos pacientes não tiveram dor ou apresentaram 1 na escala de dor da OMS (assintomático ou minimamente sintomático) e 54% tiveram dor de 2-3 na escala OMS.
- 16% dos pacientes tinham menos de 6 metástases ósseas, 44% dos pacientes tinham entre 6 a 20 metástases ósseas, 40% dos pacientes tinham mais de 20 metástases ósseas ou superscan.

Durante o período do tratamento, 83% dos pacientes receberam agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) e 26% dos pacientes receberam antiandrogênicos concomitantemente.

Os resultados de ambas análises (interina e atualizada) revelaram que a sobrevida global foi significativamente mais longa em pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) mais o melhor padrão de cuidados, em comparação aos pacientes tratados com placebo mais o melhor padrão de cuidados (ver Tabela 1, Figura 2). Uma maior taxa de óbitos relacionada ao câncer não-prostático foi observada no grupo placebo [(26/541, 4,8% no braço de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)), em comparação a 23/268, 8,6% no braço placebo].



Tabela 1: Resultados de Sobrevida do estudo de Fase III ALSYMPCA

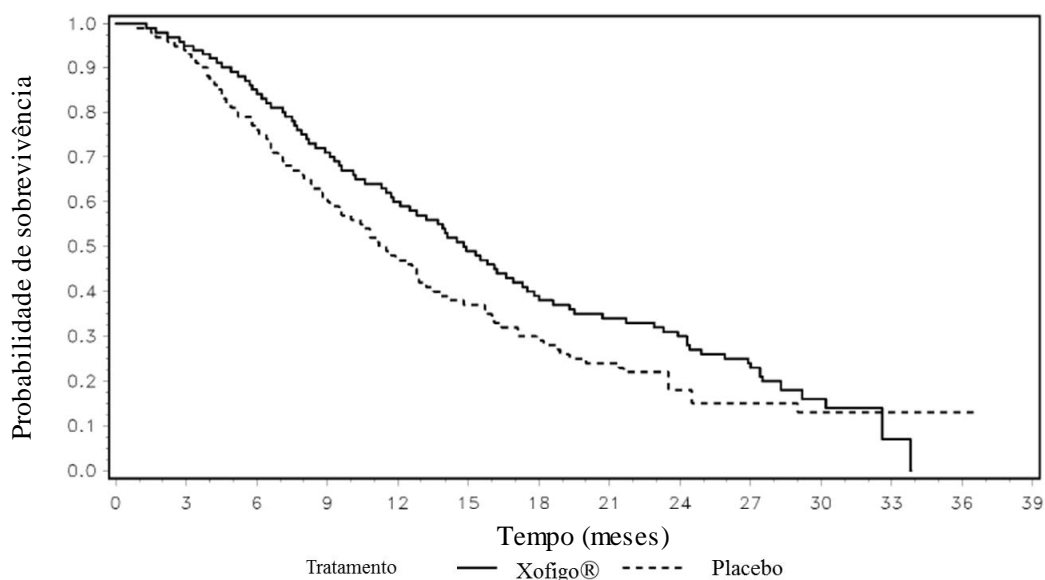
	Xofigo®	Placebo
Análise interina	N=541	N=268
Número de óbitos (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana da sobrevida global (meses) (IC 95%)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Razão de risco ^b (IC 95%)	0,695 (0,552 - 0,875)	
Valor p ^a (bilateral)	0,00185	
Análise atualizada	N=614	N=307
Número de óbitos (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana da sobrevida global (meses) (IC 95%)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Razão de risco ^b (IC 95%)	0,695 (0,581 - 0,832)	

^a O estudo de fase III (ALSYMPCA) foi suspenso em relação à eficácia após a análise interina. Como a análise atualizada foi realizada somente com propósitos descritivos, não foi estabelecido um valor para p.

^b Razão de risco (Xofigo® sobre Placebo) < 1 favorece Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra))

IC = Intervalo de confiança

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (Análise atualizada)



	Número de pacientes em risco													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Os resultados da análise interina e da análise atualizada também mostraram uma melhora significativa em todos os principais desfechos secundários no braço de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) comparado ao braço placebo (Tabela 2). Os dados de tempo até a progressão da ALP foram sustentados por uma vantagem estatisticamente significativa com relação à normalização da ALP e respostas de ALP na semana 12.



Tabela 2: Desfechos Secundários de Eficácia do Estudo fase III ALSYMPCA: (análise interina)

		Incidência		Análise de tempo para evento (IC 95%)			Valor p
		[nº. (%) de pacientes]		[mediana (nº. de meses)]		Razão de risco < 1 favorece Xofigo	
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268		
Evento esquelético sintomático (SSE)	Desfecho SSE composto ^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2 – 19,6)	8,4 (7,2 – NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	componentes SSE						
	Radioterapia externa 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 espinhal	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 ^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progressão de PSA ^d		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 prostático específico; SSE = evento esquelético sintomático

^a Definido como a ocorrência de qualquer um dos seguintes: radioterapia externa para aliviar a dor, ou fratura patológica, ou compressão da medula espinhal, ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada ao tumor.

^b Não estimável devido a eventos insuficientes após a mediana.

^c Definido como aumento $\geq 25\%$ comparado ao estado basal/nadir.

^d Definido como um aumento $\geq 25\%$ e um aumento no valor absoluto ≥ 2 ng/mL comparado ao estado basal/nadir.

- Análise de sobrevida de subgrupo

A análise de sobrevida de subgrupo demonstrou um benefício consistente para a sobrevida para o tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)), independentemente da fosfatase alcalina (ALP) total, uso de bisfosfonatos no período basal e uso prévio de docetaxel.

- Qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada à saúde (Health Related Quality Of Life - HRQOL) foi avaliada no estudo de fase III ALSYMPCA utilizando questionários específicos: o EQ-5D (instrumento genérico) e o FACT-P (instrumento específico para câncer de próstata). Ambos os grupos demonstraram perda da qualidade de vida. Comparado ao placebo, o declínio na qualidade de vida foi mais lento para Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) durante o período de tratamento, conforme medido pelo escore de índice de utilidade EQ-5D (-0,040 versus -0,109; p = 0,001), pelos escores do status de saúde EQ-5D autorrelatado em escala visual analógica (VAS) (-2,661 versus -5,860; p = 0,018) e pelo escore total FACT-P (-3,880 versus -7,651, p = 0,006) mas não foram alcançadas as



diferenças minimamente importantes publicadas. Existem evidências limitadas de que o retardo na perda de HRQOL se estende para além do período de tratamento.

- Alívio da dor

Os resultados do estudo de fase III ALSYMPCA em relação ao tempo para radioterapia externa (EBRT) para o alívio da dor, e um menor número de pacientes reportando dor óssea como um evento adverso no grupo de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)), indicam um efeito positivo na dor óssea.

- Tratamento subsequente com substâncias citotóxicas

Durante o estudo ALSYMPCA com randomização 2:1, 93 (17%) pacientes no grupo de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) e 54 (16,8%) pacientes no grupo de placebo receberam quimioterapia citotóxica em diferentes momentos após o último tratamento. Não ocorreram diferenças aparentes nos valores hematológicos laboratoriais entre os dois grupos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é um medicamento radiofármaco emissor de partículas alfa com efeito antineoplásico direcionado às metástases ósseas.

A parte ativa de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é o isótopo rádio-223 (como cloreto de rádio (223 Ra)) que mimetiza o cálcio e se direciona seletivamente aos ossos, especificamente às áreas de metástases ósseas, formando complexos com o mineral ósseo hidroxapatita. A alta energia linear transferida dos emissores alfa (80 keV/micrômetro) provoca uma alta frequência de quebra da fita dupla de DNA em células tumorais adjacentes, resultando em um efeito citotóxico potente. Efeitos adicionais no microambiente tumoral, incluindo osteoclastos e osteoblastos, também contribuem para a eficácia in vivo. O alcance das partículas alfa de rádio-223 é menor que 100 micrômetros (menor que o diâmetro de 10 células), o que minimiza os danos aos tecidos normais circundantes.

- Efeitos farmacodinâmicos

Comparado ao placebo, houve uma diferença significativa em favor de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) para todos os cinco biomarcadores séricos de turnover ósseo (remodelamento ósseo) investigados em estudo de fase II randomizado (marcadores de formação óssea: fosfatase alcalina (ALP) óssea, ALP total e propeptídeo procolágeno I N (PINP); marcadores de reabsorção óssea: telopeptídeo conjugado C-terminal ao colágeno tipo I (S-CTX-I) e C-telopeptídeo conjugado ao colágeno tipo I (ICTP)).

➤ Propriedades farmacocinéticas

Os dados de farmacocinética, biodistribuição e dosimetria foram obtidos de 3 estudos de fase I. Os dados de farmacocinética foram obtidos em 25 pacientes com atividades variando de 51 a 276 kBq/kg (0,00138 a 0,00746 mCi/kg). Os dados de farmacocinética, biodistribuição e dosimetria foram obtidos em 6 pacientes com atividade de 110 kBq/kg (0,00297 mCi/kg) administrada duas vezes, num intervalo de 6 semanas e em 10 pacientes com atividade de 55 kBq/kg (0,00149 mCi/kg), 110 kBq/kg (0,00297 mCi/kg) ou 221 kBq/kg (0,00597 mCi/kg).

- Absorção

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é administrado como injeção intravenosa e, portanto, possui 100% de biodisponibilidade.



- Distribuição e absorção nos órgãos

Após a injeção intravenosa, o rádio-223 é rapidamente eliminado do sangue e incorporado primariamente nos ossos e em metástases ósseas ou excretado para o intestino. Após quinze minutos da injeção, cerca de 20% da atividade injetada permaneceu no sangue. Em 4 horas, cerca de 4% da atividade injetada permaneceu no sangue, decrescendo para menos que 1% em 24 horas após a injeção. O volume de distribuição foi maior que o volume do sangue, indicando distribuição para compartimentos periféricos. Em 10 minutos após a injeção, foi observada atividade no osso e no intestino. O nível de atividade no osso variou de 44% a 77% em 4 horas após a injeção. Nenhuma captação significativa foi observada em outros órgãos como coração, fígado, rins, bexiga e baço em 4 horas após a injeção.

- Metabolismo / biotransformação

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

- Eliminação

A excreção fecal é a maior rota de eliminação do corpo. Cerca de 5% é excretado na urina e não há evidência de excreção hepato-biliar. As medições de todo corpo depois de 7 dias da injeção (após a correção por decaimento) indicam que uma mediana de 76% da atividade administrada foi excretada do corpo. A taxa de eliminação de cloreto de rádio (223 Ra) do trato gastrointestinal é influenciada pela alta variabilidade na taxa de trânsito intestinal observado na população, com um intervalo normal de evacuação de uma vez por dia até uma vez por semana.

- Linearidade / Não-linearidade

A farmacocinética do cloreto de rádio (223 Ra) foi linear no intervalo de dose investigado (51 a 276 kBq/kg (0,00138 a 0,00746 mCi/kg)).

- Dados pré-clínicos de segurança

Toxicidade sistêmica

Em estudos de toxicidade de dose única e dose repetida em ratos, os achados principais foram: redução no ganho de peso corpóreo, alterações hematológicas, fosfatase alcalina sérica reduzida e achados microscópicos na medula óssea (depleção de células hematopoiéticas, fibrose), baço (hematopoiese extramedular secundária) e ossos (depleção de osteócitos, osteoblastos, osteoclastos, lesões fibro-ósseas, ruptura/desorganização da linha de crescimento/fise). Estes achados foram relacionados à diminuição da hematopoiese induzida por radiação e à redução da osteogênese; e ocorreram desde a atividade mais baixa de 22 kBq (0,00059 mCi) por kg de peso corpóreo (0,4 vezes a atividade clinicamente recomendada).

Em cães, foram observadas alterações hematológicas iniciando com a menor atividade de 55 kBq/kg (0,00149 mCi/kg), que é a dose clinicamente recomendada. Foi observada mielotoxicidade limitada à dose em cães, após administração única de 497 kBq (0,0134 mCi) de cloreto de rádio (223 Ra) por kg de peso corpóreo (9 vezes a atividade clinicamente recomendada).

Após administração repetida da atividade clinicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corpóreo uma vez a cada 4 semanas durante 6 meses, dois cães desenvolveram fraturas pélvicas não-deslocadas. Devido à presença de osteólise do osso trabecular, de diversos graus, em outros locais nos ossos de animais tratados, não podem ser excluídas fraturas espontâneas no contexto da osteólise. A relevância clínica destes achados é desconhecida.

Foi observado descolamento da retina em cães após uma única injeção de 166 ou 497 kBq (0,00449 e 0,0134 mCi) por kg de peso corpóreo (3 e 9 vezes a dose clinicamente



recomendada), mas não após a administração repetida da dose clinicamente recomendada de 55 kBq (0,00149 mCi) por kg de peso corpóreo uma vez a cada 4 semanas por 6 meses. O mecanismo exato para indução do descolamento da retina é desconhecido, porém dados da literatura sugerem que o rádio é especificamente absorvido no *tapetum lucidum* do olho canino. Visto que humanos não possuem *tapetum lucidum*, a relevância clínica destes achados em humanos é incerta. Nenhum caso de descolamento da retina foi reportado em estudos clínicos.

Nenhuma alteração histológica foi observada em órgãos envolvidos na excreção de cloreto de rádio (223 Ra).

Foram observados osteossarcomas (um efeito conhecido de radionuclídeos com afinidade por ossos) em ratos, com doses clinicamente relevantes, após 7 – 12 meses do início do tratamento. Não foram observados osteossarcomas em estudos com cães. Nenhum caso de osteossarcoma foi reportado em estudos clínicos com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)). O risco de pacientes desenvolverem osteossarcomas devido à exposição ao rádio-223 é atualmente desconhecido. A presença de alterações neoplásicas, outras que não osteossarcomas, foi também relatada durante o estudo de toxicidade de longo prazo (12 a 15 meses) em ratos (ver item “Reações adversas”).

Embriotoxicidade / Toxicidade Reprodutiva

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva e sobre o desenvolvimento. Em geral, radionuclídeos induzem efeitos reprodutivos e sobre o desenvolvimento.

Um número mínimo de espermátocitos alterados foram observados em alguns poucos túbulos seminíferos nos testículos de ratos após administração única de cloreto de rádio (223 Ra) ≥ 2270 kBq/kg de peso corpóreo (0,06135 mCi/kg) (≥ 41 vezes a atividade clinicamente recomendada). Os testículos aparentavam estar funcionando normalmente e os epidídimos revelaram um conteúdo normal de espermátocitos. Foram observados pólipos uterinos (estroma endometrial) em fêmeas de ratos após administração única ou repetida de cloreto de rádio (223 Ra) ≥ 359 kBq/kg de peso corpóreo (0,00970 mCi/kg) ($\geq 6,5$ vezes a atividade clinicamente recomendada).

Uma vez que o rádio-223 se liga ao osso, o risco potencial de eventos adversos em gônadas masculinas em pacientes com câncer de próstata resistente à castração é muito baixo, mas não pode ser excluído (ver item “Fertilidade, gravidez e lactação”).

Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos sobre o potencial carcinogênico e mutagênico de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)). Em geral, os radionuclídeos são considerados genotóxicos e carcinogênicos.

Farmacologia de Segurança

Nenhum efeito significativo foi observado em sistemas orgânicos vitais, por exemplo, cardiovascular (cães), respiratório ou sistema nervoso central (ratos), após dose única de 497 até 1100 kBq (0,0134 a 0,0297 mCi) por kg de peso corpóreo (equivalente de 9 (cães) a 20 (ratos) vezes a atividade clinicamente recomendada).

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Não há contraindicação conhecida ao uso de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

➤ Supressão da medula óssea

A supressão da medula óssea, notadamente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e pancitopenia, foi reportada em pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) (ver item “Reações adversas”).



Portanto, a avaliação hematológica dos pacientes deve ser realizada antes do início do tratamento e antes de cada dose de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)). Antes da primeira administração de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) deve ser $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a contagem de plaquetas deve ser $\geq 100 \times 10^9/L$ e de hemoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dL}$.

Antes de administrações subsequentes, a ANC deve ser $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e a contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. No caso de não haver recuperação destes valores dentro de 6 semanas após a última administração de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)), apesar do recebimento do padrão de cuidados, os tratamentos subsequentes com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) devem ser continuados somente após avaliação cuidadosa do risco/benefício.

Pacientes com evidência de comprometimento da reserva de medula óssea, isto é, após quimioterapia citotóxica prévia e/ou tratamento com radioterapia externa (EBRT) ou pacientes com câncer de próstata com infiltração difusa avançada no osso (extensão de doença grau 4 - EOD4; superscan), devem ser tratados com cautela. Um aumento na incidência de reações adversas hematológicas, como neutropenia e trombocitopenia, foi observado nestes pacientes no estudo de Fase III (ver item “Reações adversas”).

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança da quimioterapia citotóxica realizada após o tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)). Os dados limitados disponíveis indicam que os pacientes que receberam quimioterapia após Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) apresentaram um perfil hematológico semelhante, em comparação aos pacientes que receberam quimioterapia após placebo (ver item “Propriedades farmacodinâmicas”).

➤ **Doença de Crohn e colite ulcerativa**

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) em pacientes com a doença de Crohn e com colite ulcerativa. Devido à excreção fecal de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)), a radiação pode levar ao agravamento da doença inflamatória intestinal aguda. Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) deve ser administrado somente após uma cuidadosa avaliação do risco-benefício em pacientes com doença inflamatória intestinal aguda.

➤ **Compressão da coluna vertebral**

Em pacientes com compressão da coluna vertebral estabelecida ou iminente não tratada, o tratamento com o padrão de cuidados, conforme indicado clinicamente, deve ser completado antes de se iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).

➤ **Fraturas ósseas**

Em pacientes com fraturas ósseas, a estabilização ortopédica das fraturas deve ser realizada antes do início ou da retomada do tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).

➤ **Osteonecrose da mandíbula**

Em pacientes tratados com bisfosfonatos e Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)), não pode ser excluído um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula (ONJ). No estudo de fase III, foram relatados casos de ONJ em 0,67% dos pacientes (4/600) no braço de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)), em comparação a 0,33% dos pacientes (1/301) no braço do placebo. Entretanto, todos os pacientes com ONJ foram também expostos previamente ou concomitantemente aos bisfosfonatos (por exemplo, ácido zoledrônico) e quimioterapia prévia (por exemplo, docetaxel).



➤ **Neoplasias malignas secundárias**

Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) contribui para a exposição cumulativa de longo prazo à radiação. Deste modo, a exposição cumulativa de longo prazo à radiação pode estar associada com um risco aumentado de câncer e defeitos hereditários. Em particular, o risco de osteossarcoma, síndrome mielodisplásica e leucemias pode estar aumentado. Não foram relatados casos de câncer induzido por Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) em estudos clínicos com acompanhamento por até 3 anos.

➤ **Excipiente com efeito conhecido**

Dependendo do volume administrado, este medicamento pode conter até 2,35 mmol (54 mg) de sódio por dose. Isto deve ser considerado em pacientes com dietas controladas de sódio.

➤ **Fertilidade, gravidez e lactação**

- **Contraceção em homens**

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).

Devido a efeitos potenciais na espermatogênese associados à radiação, os pacientes devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e por até 6 meses após o tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).

- **Gravidez e lactação**

Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) não é indicado para mulheres. Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) não deve ser utilizado em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar ou amamentar.

- **Fertilidade**

Não existem dados em humanos sobre o efeito de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) sobre a fertilidade.

Baseado nos estudos em animais, há um risco potencial de que a radiação de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) possa causar eventos adversos na fertilidade (ver item “Dados pré-clínicos de segurança”). Os pacientes masculinos devem ser informados de maneira adequada sobre a conservação de esperma previamente ao tratamento.

➤ **Informações adicionais sobre populações especiais**

Ver item “Posologia”.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Não há evidências e não é esperado que Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) possa afetar a habilidade de dirigir ou utilizar máquinas.

➤ **Incompatibilidade**

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

As interações com cálcio e fosfato não podem ser excluídas. Deve ser considerada uma pausa na suplementação com estas substâncias e/ou Vitamina D alguns dias antes do início do tratamento com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).



A quimioterapia concomitante com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) pode ter um efeito aditivo na supressão da medula óssea (ver item “Advertências e Precauções”). A segurança e a eficácia de quimioterapia concomitante com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O armazenamento de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) deve estar de acordo com as regulações nacionais sobre materiais radioativos.

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem o prazo de validade de 28 dias.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ Aspecto físico

Solução para injeção isotônica estéril, incolor e límpida com pH entre 6,0 e 8,0,

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

➤ Dosagem

A posologia de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é de 55 kBq (0,00149 mCi) por kg de peso corpóreo, administrada em intervalos de 4 semanas, totalizando 6 injeções.

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) além de 6 injeções.

Para detalhes nos cálculos do volume a ser administrado, ver item “Instruções de Uso”.

➤ Informações adicionais sobre populações especiais

- Pacientes idosos

De maneira geral, no estudo de fase III, não foi observada diferença na segurança e eficácia entre os idosos (idade \geq 65 anos) e pacientes mais jovens (idade $<$ 65 anos). Nenhum ajuste de dose foi considerado necessário em pacientes idosos.

- Pacientes com disfunção hepática

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) em pacientes com disfunção hepática.

Visto que o rádio-223 não é metabolizado pelo fígado nem eliminado pela bile, não é esperado que a disfunção hepática afete a farmacocinética do cloreto de rádio (223 Ra). Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com disfunção hepática.

- Pacientes com disfunção renal

No estudo clínico de fase III, não foi observada diferença relevante na segurança ou na eficácia entre os pacientes com disfunção renal leve (clearance de creatinina (CLCR): 50 a 80 mL/min) e função renal normal. Dados limitados estão disponíveis sobre pacientes com



disfunção renal moderada (CLCR: 30 a 50 mL/min). Nenhum dado está disponível sobre pacientes com disfunção renal grave (CLCR < 30 mL/min) ou doença renal terminal. Contudo, visto que a excreção pela urina é mínima e a maior rota de eliminação é através das fezes, não se espera que a disfunção renal afete a farmacocinética de cloreto de rádio (223 Ra).

Nenhum ajuste da dose é considerado necessário em pacientes com disfunção renal.

- Pacientes pediátricos

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) em crianças e adolescentes menores de 18 anos. Não há uso relevante do produto na população pediátrica para a indicação câncer de próstata.

➤ Método de administração

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) deve ser administrado lentamente através de injeção intravenosa (geralmente até 1 minuto).

A via ou cânula de acesso intravenosa deve ser lavada com solução salina isotônica antes e depois da injeção de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)).

➤ Instruções de Uso

- Instruções Gerais

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) deve ser recebido, utilizado e administrado somente por pessoas autorizadas a manusear radiofármacos em clínicas especializadas. O recebimento, armazenamento, uso, transporte e descarte de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) estão sujeitos às regulamentações e/ou licenças apropriadas emitidas pelo órgão oficial competente.

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) deve ser manuseado de maneira que satisfaça à segurança radiológica e aos requisitos de qualidade de medicamentos. Devem ser tomadas precauções assépticas apropriadas.

- Proteção Radiológica

A radiação gama associada ao decaimento do rádio-223 e seus núclídeos-filhos, permite a medição da radioatividade de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) e a detecção de contaminações com instrumentos-padrão.

A administração de radiofármacos cria riscos para outros indivíduos decorrentes da radiação externa ou contaminação por respingos de urina, fezes, vômito, etc. Portanto, devem ser tomadas precauções de proteção radiológica de acordo com as regulações locais. Deve-se ter cautela no manuseio de materiais como, por exemplo, roupas de cama que entraram em contato com estes fluidos corporais. Embora o rádio-223 seja predominantemente um emissor alfa, radiações beta e gama estão associadas ao decaimento do rádio-223 e de seus isótopos-filhos radioativos. A exposição à radiação externa associada ao manuseio de doses dos pacientes é consideravelmente menor, em comparação a outros radiofármacos com propósitos terapêuticos, pois a radioatividade administrada será geralmente menor que 8 MBq (0,216 mCi). Contudo, para se manter o princípio ALARA (“As Low As Reasonably Achievable - Tão baixo quanto razoavelmente possível”), para minimização da exposição à radiação, é recomendado minimizar o tempo gasto em áreas de radiação, maximizar a distância em relação às fontes de radiação e utilizar blindagem adequada.

Qualquer produto não utilizado ou materiais usados em contato com a preparação e administração devem ser tratados como rejeito radioativo e devem ser descartados de acordo com regulamentações locais.



- Instruções para Preparo

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente antes do uso. Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é uma solução límpida e incolor, e não deve ser utilizada em caso de alteração de cor, presença de material particulado e se estiver contido em uma embalagem defeituosa.

Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é uma solução pronta para o uso e não deve ser diluída ou misturada a outras soluções.

Cada frasco-ampola é para uso único.

O volume para ser administrado a um dado paciente deve ser calculado utilizando-se:

- Peso corpóreo do paciente (kg);
- Nível da dose (55 kBq (0,00149 mCi)/kg de peso corpóreo);
- Concentração de radioatividade do produto (1100 kBq/mL, 0,0297 mCi/mL) na data de referência. A data de referência está declarada no frasco-ampola e rotulagem do recipiente de chumbo;
- O fator de correção de decaimento (DK) para corrigir o decaimento físico do rádio-223 (Tabela 3).

A quantidade de radioatividade no volume a ser dispensado deve ser confirmada pela medição em calibrador de dose devidamente calibrado.

O volume total para ser administrado a um paciente é calculado conforme segue:

$$\text{Volume a ser administrado (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{atividade (55 kBq (0,00149 mCi)/kg de peso corpóreo)}}{\text{fator DK} \times 1100 \text{ kBq (0,0297 mCi)/mL}}$$

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requerimentos legais locais.

Tabela 3: Tabela de fator de correção do decaimento

BRASIL

12h – Horário de Brasília

Dias a partir da data de referência	Fator de decaimento físico (DK)
-14	2,31
-13	2,18
-12	2,05
-11	1,93
-10	1,82
-9	1,71
-8	1,61
-7	1,51
-6	1,42
-5	1,34



-4	1,26
-3	1,19
-2	1,12
-1	1,05
0	0,99
1	0,93
2	0,88
3	0,83
4	0,78
5	0,73
6	0,69
7	0,65
8	0,61
9	0,57
10	0,54
11	0,51
12	0,48
13	0,45
14	0,42

O fator de correção do decaimento (DK) descreve a alteração no volume de injeção devido ao decaimento da radioatividade (fuso horário específico). Antes da data de referência, a atividade é maior que a atividade certificada. Após a data de referência, a atividade é menor que a atividade certificada.

A tabela de fator de correção do decaimento é corrigida para 12h – Horário de Brasília. Para determinar o fator de correção do decaimento, conte o número de dias antes ou depois da data de referência.

- Dosimetria

O cálculo da dose da radiação absorvida foi realizado baseado em dados de biodistribuição clínica. Os cálculos das doses absorvidas foram realizados utilizando o OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling), um software baseado no algoritmo da Dose de Radiação Médica Interna (Medical Internal Radiation Dose – MIRD), que é amplamente utilizado para radionuclídeos estabelecidos, emissores de radiação beta e gama. Para rádio-223, primariamente um emissor alfa, dados adicionais foram assumidos para o intestino, medula óssea e células ósseas/osteogênicas, para fornecer os melhores cálculos possíveis da dose absorvida de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)), considerando suas características específicas e a biodistribuição observada (ver Tabela 4).



Tabela 4: Cálculo da dose de radiação absorvida nos órgãos

Órgão alvo	Emissão Alfa ¹ (Gy/MBq)	Emissão Beta (Gy/MBq)	Emissão Gama (Gy/MBq)	Dose total (Gy/MBq)	Coefficiente de variação (%)
Adrenais	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cérebro	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Mamas	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Parede da vesícula biliar	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Parede do cólon descendente	0,00000	0,04560	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	0,00012	0,00014	22
Parede do cólon ascendente	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Parede cardíaca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Rins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Fígado	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pulmões	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
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	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Células osteogênicas	1,14000	0,01490	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
Tireoide	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Parede da bexiga urinária	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Útero	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corpo todo	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

¹Como não houve absorção de rádio-223 na maioria dos tecidos moles observados, a contribuição alfa na dose total foi estabelecida como zero para estes órgãos.

As reações adversas hematológicas observadas nos estudos clínicos com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) são mais baixas em frequência e gravidade comparadas ao que poderia ser esperado das doses calculadas absorvidas na medula óssea. Isto pode estar relacionado à distribuição espacial da radiação das partículas alfa resultando em uma dose de radiação não uniforme na medula óssea.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

➤ Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) é baseado em dados de 600 pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) no estudo de fase III.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) observadas em pacientes recebendo Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) foram diarreia, náusea, vômitos e trombocitopenia.



As reações adversas mais graves foram trombocitopenia e neutropenia (ver itens “Advertências e precauções” e “Descrição das reações adversas selecionadas”).

➤ **Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas observadas com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) estão representadas na tabela abaixo (ver Tabela 5) e são classificadas de acordo com a Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA). O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação, seus sinônimos e condições relacionadas. As reações adversas observadas em estudos clínicos são classificadas de acordo com suas frequências. Os agrupamentos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 1/10$,

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

Incomum: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas relatadas em estudos clínicos em pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra))

Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA)	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, vômito, náusea		
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Reações no local de injeção	

➤ **Descrição das reações adversas selecionadas**

- **Trombocitopenia e neutropenia**

A trombocitopenia (de todos os graus) ocorreu em 11,5% dos pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 5,6% dos pacientes recebendo placebo. Foi observada trombocitopenia de graus 3 e 4 em 6,3% dos pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 2% dos pacientes recebendo placebo (ver item “Advertências e precauções”). De maneira geral, a frequência de trombocitopenia de graus 3 e 4 foi menor em pacientes que não receberam previamente docetaxel (2,8% em pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) versus 0,8% em pacientes recebendo placebo) comparada aos pacientes que receberam docetaxel previamente (8,9% em pacientes tratados com Xofigo® (cloreto de rádio (223 Ra)) versus 2,9% em pacientes recebendo placebo). Em pacientes com



extensão de doença grau 4 (EOD4) (superscan), foi relatada trombocitopenia (de todos os graus) em 19,6% dos pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 6,7% dos pacientes recebendo placebo. Foi observada trombocitopenia de graus 3 e 4 em 5,9% dos pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 6,7% dos pacientes recebendo placebo (ver item “Advertências e precauções”).

Foi reportada neutropenia (de todos os graus) em 5% dos pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 1% dos pacientes recebendo placebo. Foi observada neutropenia graus 3 e 4 em 2,2% dos pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 0,7% dos pacientes recebendo placebo. De maneira geral, a frequência da neutropenia de graus 3 e 4 foi menor em pacientes que não receberam docetaxel previamente (0,8% em pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) versus 0,8% em pacientes recebendo placebo) comparada a pacientes que receberam docetaxel previamente (3,2% em pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) versus 0,6% em pacientes recebendo placebo). Em um estudo de fase I, os graus mais baixos de contagem de plaquetas e neutrófilos ocorreram em 2 a 3 semanas após a administração intravenosa de uma única dose de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)).

- Reações no local de injeção

Reações de graus 1 e 2 no local de injeção, tais como eritema, dor e inchaço, foram reportadas em 1,2% dos pacientes tratados com Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) e em 0% de pacientes recebendo placebo (ver item “Advertências e precauções”).

- Neoplasias secundárias malignas

Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) contribui para a exposição do paciente à radiação cumulativa total de longo prazo. A exposição à radiação cumulativa de longo prazo pode ser associada a um risco aumentado de câncer e problemas hereditários. Em particular, o risco de osteossarcoma, síndrome mielodisplásica e leucemias pode estar aumentado.

Não foram relatados casos de câncer induzidos por Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) em estudos clínicos acompanhados por até 3 anos.

“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

Não houve relatos de superdose inadvertida de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) durante os estudos clínicos.

Não há um antídoto específico. Caso ocorra superdose inadvertida, devem ser tomadas medidas de suporte geral, incluindo o monitoramento de toxicidade hematológica e gastrointestinal potencial.

Doses únicas de Xofigo[®] (cloreto de rádio (223 Ra)) de até 276 kBq (0,00746 mCi) por kg de peso corpóreo foram avaliadas em um estudo clínico de fase I e não foi observada toxicidade dose-limitante.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”



MS-1.7056.0104
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Institute for Energy Technology (IFE)
Kjeller – Noruega

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Uso restrito a hospitais e clínicas especializadas.

Venda sob prescrição médica.

VE0615-CCDS4





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2017		Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2013	0080428/13-2	Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO pronto para uso	13/07/2015	Todos os itens da bula	VP/VPS	1100 kBq/mL solução injetável
			10/04/2015	0334589/15-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	31/08/2015			