

▼ **Xofigo (διχλωρίδιο του ραδίου-223): νέοι περιορισμοί στη χρήση λόγω του αυξημένου κινδύνου κατάγματος και της τάσης για αυξημένη θνησιμότητα**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Αξιότιμε Επαγγελματία Υγείας,

Η Bayer AG, σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, θα ήθελαν να σας ενημερώσουν για τα ακόλουθα:

Περίληψη

- Η χρήση του Xofigo έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Ένας πιθανά αυξημένος κίνδυνος θανάτου παρατηρήθηκε επίσης σε μια κλινική μελέτη που διερεύνησε το διχλωρίδιο του ραδίου-223 (Xofigo) σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε ασυμπτωματικούς ή ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.
- Το ράδιο-223 πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές μεταστάσεις στα οστά και χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις (mCRPC), σε εξέλιξη μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας για mCRPC (διαφορετικές από τα ανάλογα της LHRH), ή που είναι μη επιλέξιμοι για οποιαδήποτε διαθέσιμη συστηματική θεραπεία για mCRPC.
- Το ράδιο-223 αντενδείκνυται σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.
- Το ράδιο-223 δεν συνιστάται σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο οστεοβλαστικών οστικών μεταστάσεων, σε ασθενείς με ασυμπτωματικές μόνο οστικές μεταστάσεις και σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες, με εξαίρεση τα ανάλογα της LHRH. Σε ασθενείς με ήπια συμπτωματική οστική μεταστατική νόσο, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έτσι ώστε να υπερτερεί των κινδύνων.
- Η κατάσταση της υγείας των οστών και ο κίνδυνος καταγμάτων κατά την έναρξη πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον 24 μήνες. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση διφωσφονικών ή denosumab.

Αναλυτικότερα για τα θέματα ασφάλειας

Δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III (ERA-223), έδειξαν ότι υπήρξε αυξημένη συχνότητα καταγμάτων (28,6% έναντι 11,4%), μείωση στη συνολική διάμεση επιβίωση (30,7 μήνες έναντι 33,3 μηνών, HR 1,195, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,950 - 1,505, $p=0,13$) και αυξημένος κίνδυνος απεικονιστικής εξω-οστικής προόδου νόσου (HR 1,376 [95% CIs 0,972 - 1,948], $p=0,07$) μεταξύ ασθενών που έλαβαν ράδιο-223 σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη ($n=401$) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη ($n=405$). Εντοπίστηκε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό οστεοπόρωσης και σε ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις. Δεν κατέστη δυνατό να καταδειχθεί στατιστικά σημαντικό όφελος της θεραπείας στη συνολική επιβίωση στις υποομάδες ασθενών με λιγότερες από 6 μεταστάσεις (HR για το ράδιο-223 προς το εικονικό φάρμακο 0,901· 95% CI [0,553 - 1,466], $p=0,674$) ή ολική αλκαλική φωσφατάση (ALP) κατά την έναρξη <220 U/L (HR 0,823· 95% CI 0,633 - 1,068, $p=0,142$), σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III (ALSYMPCA)· η χρήση ραδίου-223 δεν συνιστάται σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο οστεοβλαστικών οστικών μεταστάσεων.

Λαμβάνοντας υπόψη τον νεοαναγνωρισθέντα κίνδυνο κατάγματος, τις αβεβαιότητες σχετικά με την τάση για αυξημένη θνησιμότητα και τις ανησυχίες για δυσαναλογίες σχετικά με εξω-οστική πρόοδο νόσου, η ένδειξη του ραδίου-223 περιορίζεται όπως αναφέρεται παραπάνω.

Σε ήπια συμπτωματικούς ασθενείς, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έτσι ώστε να υπερτερεί των κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι πιθανό να απαιτείται υψηλή οστεοβλαστική δραστηριότητα για να υπάρξει όφελος από τη θεραπεία.

Το ράδιο-223 πιστεύεται ότι συσσωρεύεται σε θέσεις υψηλού οστικού μεταβολισμού όπως θέσεις εκφυλιστικής νόσου των οστών (οστεοπόρωση) ή πρόσφατου (μικρο-)κατάγματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων. Άλλοι παράγοντες όπως ταυτόχρονη χρήση στεροειδών μπορεί να αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο κατάγματος. Συνεπώς, οι ασθενείς με αυτούς του παράγοντες κινδύνου ενδέχεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να υποστούν κατάγματα.

Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με ράδιο-223, η κατάσταση των οστών (π.χ. μέσω σπινθηρογραφήματος, μέτρησης οστικής πυκνότητας) και ο κίνδυνος καταγμάτων των ασθενών (π.χ. οστεοπόρωση, λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ταυτόχρονη χρήση διφωσφονικών ή denosumab έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ράδιο-223. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζονται τέτοια προληπτικά μέτρα πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με radium-223. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος κατά την έναρξη, να σταθμίζετε προσεκτικά το όφελος της θεραπείας έναντι των κινδύνων.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου κατάγματος και πιθανά αυξημένης θνησιμότητας που παρατηρήθηκε κατά τον συνδυασμό ραδίου-223 με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, αυτός ο τριπλός συνδυασμός εξακολουθεί να αντενδείκνυται. Επιπλέον, δεν συνιστάται έναρξη της θεραπείας με ράδιο-223 κατά τις πρώτες 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης. Επόμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Xofigo.

Θα διεξαχθούν περισσότερες μελέτες για τον περαιτέρω προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ραδίου-223 και, ιδιαίτερα, των μηχανισμών που ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και την πιθανά αυξημένη θνησιμότητα που αναφέρθηκαν στη μελέτη ERA-223.

▼ **Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν το Xofigo (διχλωρίδιο του ραδίου-223). Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Xofigo (διχλωρίδιο του ραδίου-223) μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>
- Έντυπη μορφή με αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337
- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210-6549585

Εναλλακτικά, μπορείτε να αναφέρετε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης της εταιρείας Bayer Ελλάς στα παρακάτω στοιχεία:

Bayer Ελλάς ABEE τηλ.: 210-6187747, fax: 210-6187522, e-mail: drugsafety.greece@bayer.com

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή χρειάζεστε περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με την υπηρεσία ιατρικών πληροφοριών της εταιρείας Bayer Ελλάς στα παρακάτω στοιχεία:

Bayer Ελλάς ABEE (Τοπικός Αντιπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας Bayer AG)

Τηλ.: 210-6187742, fax: 210-6187522, e-mail: medinfo.gr.cy@bayer.com

Με εκτίμηση,



Δρ. João Barroca
Διευθύνων Σύμβουλος
Bayer Ελλάς ABEE